

資料2-3

MID-NET・NDB の行政利活用の調査実施状況について
 (令和5年3月2日～令和5年6月 29 日調査結果公表分)

調査・研究の名称	調査対象品目	調査結果 公表日	調査結果の 概要	備考
MID-NET® に 基 づ く COVID-19 治療薬の処方 実態調査及びベネフィット・ リスク評価	<ul style="list-style-type: none"> • アジスロマイシン水和物 • イベルメクチン • カシリビマブ(遺伝子組換え)及びイムデビマブ(遺伝子組換え) • カモスタットメシル酸塩 • サリルマブ(遺伝子組換え) • シクレソニド • デキサメタゾン • トシリズマブ(遺伝子組換え) • ナファモスタットメシル酸塩 • バリシチニブ • ヒドロキシクロロキン硫酸塩 • ファビピラビル • レムデシビル • ロピナビル・リトナビル配合剤 	2023 年 6月 28 日	別添資料 1)	-

<p>MID-NET®を用いたチキサゲビマブ(遺伝子組換え)・シルガビマブ(遺伝子組換え)による臨床検査値異常のリスク評価(シグナル検出)</p>	<ul style="list-style-type: none"> チキサゲビマブ(遺伝子組換え)・シルガビマブ(遺伝子組換え) 	<p>2023年 6月28日</p>	<p>別添資料2) 別添資料3)</p>	<p>-</p>
<p>MID-NET®を用いたエンシトレルビル フマル酸による臨床検査値異常のリスク評価(シグナル検出)</p>	<ul style="list-style-type: none"> エンシトレルビル フマル酸 	<p>2023年 6月28日</p>	<p>別添資料4) 別添資料5)</p>	<p>-</p>

MID-NET®に基づくCOVID-19治療薬の処方実態

【データ期間】
2020年4月1日-2021年12月31日

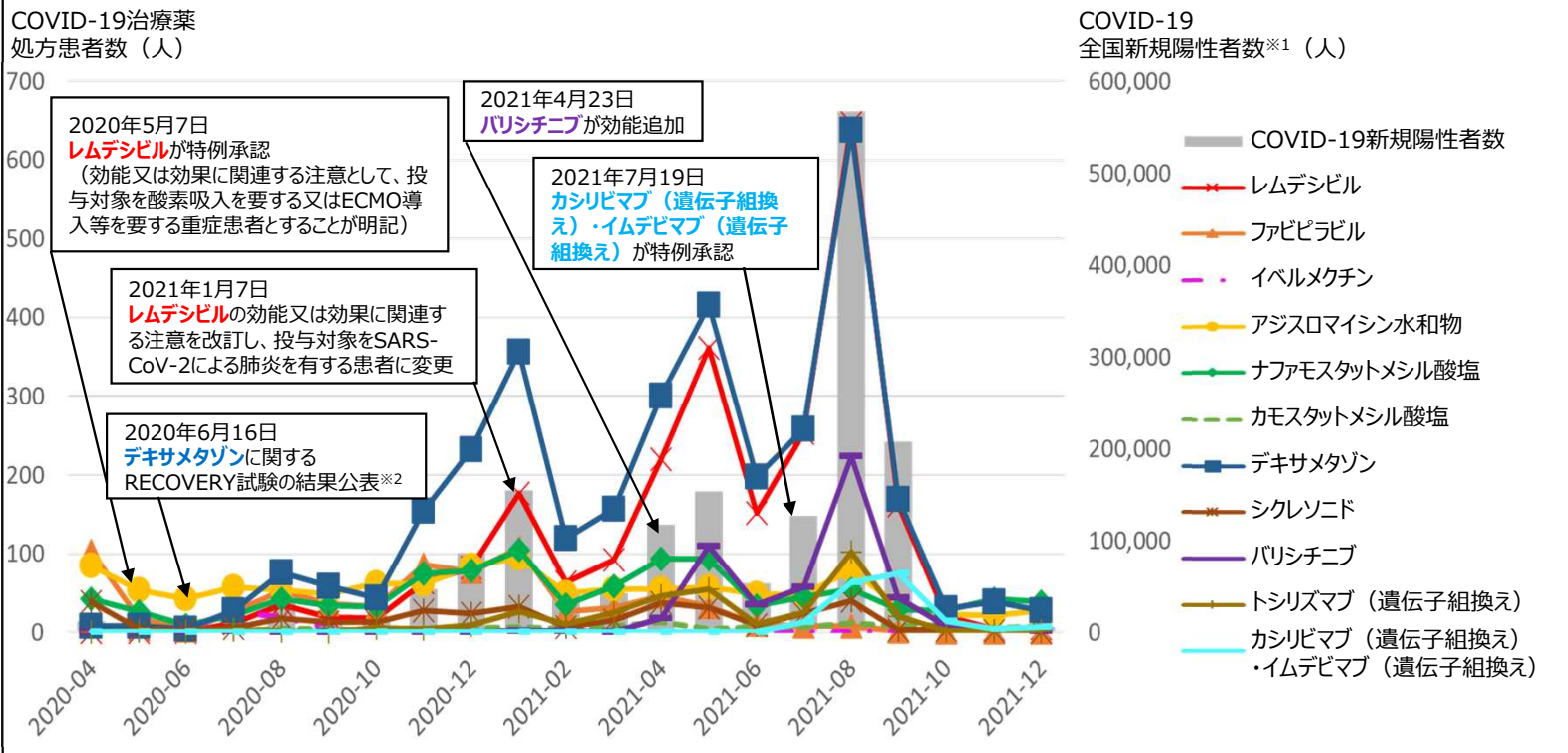
【対象集団】
データ期間中に、以下の条件をいずれも満たす患者
 ・ COVID-19治療薬の処方を1回以上有する。
 ・ 各COVID-19治療薬の最初の処方日の前後14日間に、COVID-19に関する傷病の診療開始日を有する。

【COVID-19治療薬の処方状況*】

	対象集団	
	全体 (N = 15,202)	入院患者 (N = 5,802)
	n	n
デキサメタゾン	8,647	3,318
レムデシビル	2,861	2,384
アジスロマイシン水和物	3,815	1,139
ナファモスタットメシル酸塩	1,740	1,014
ファビピラビル	783	704
パキシチニブ	672	499
シクレソニド	546	345
カモスタットメシル酸塩	525	118
トシリズマブ（遺伝子組換え）	462	346
カシリマブ（遺伝子組換え）・ イムデビマブ（遺伝子組換え）	257	174
イベルメクチン	113	66
ヒドロキシクロロキン硫酸塩	92	18
ロピナビル・リトナビル配合剤	12	11
ザルマブ（遺伝子組換え）	15	<10

* 同一患者で複数医薬品が処方された場合、各医薬品の集計に寄与

【COVID-19治療薬処方患者数（入院患者）の推移】



・ COVID-19治療薬の処方患者数は、本邦における新型コロナウイルス新規陽性者数の増減に伴い変化している傾向が認められた。
 ・ COVID-19治療薬の処方患者数は時期によって異なっていたが、2020年の夏以降はレムデシビルやデキサメタゾンの処方が徐々に増加した。

※1 厚生労働省. データからわかる-新型コロナウイルス感染症情報 (<https://covid19.mhlw.go.jp/>) ※2 Statement from the Chief Investigators of the Randomised Evaluation of COVid-19 thERapy (RECOVERY) Trial on dexamethasone (<https://www.recoverytrial.net/news/low-cost-dexamethasone-reduces-death-by-up-to-one-third-in-hospitalised-patients-with-severe-respiratory-complications-of-covid-19>)

MID-NET®早期安全性シグナルモニタリング（シグナル検出）

- MID-NET®を用いて、定型的な調査計画に基づき、迅速かつ効率的に医薬品の安全性に関する情報を収集することを目的
- シグナル検出の対象としている事象（アウトカム）は肝機能、腎機能、血液、その他の4系統に分類した各種臨床検査値異常

<デザイン>

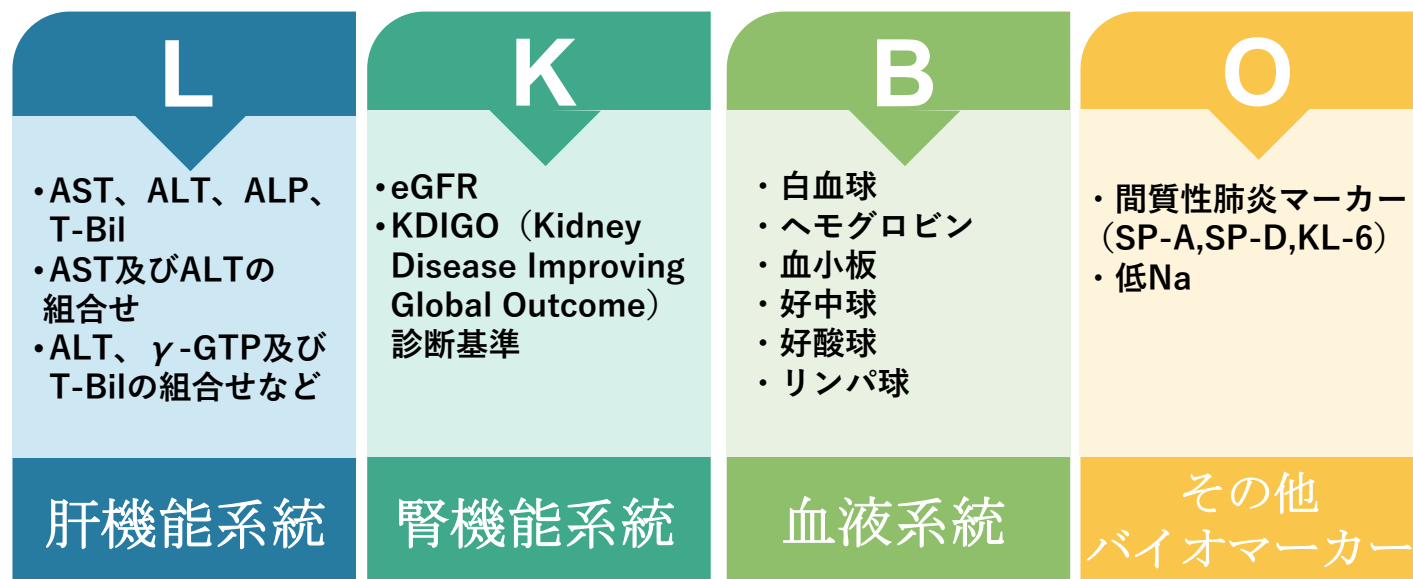
コホート

<評価指標>

- 曝露医薬品及び対照医薬品のアウトカム発現率
- 対照医薬品に対する曝露医薬品の性・年齢調整ハザード比

<解析予定>

利活用期間(2年間)の範囲内で、解析に用いるデータ期間を拡大しながら繰り返し解析



早期安全性シグナルモニタリングの留意点

- 早期安全性シグナルモニタリングは、医薬品の安全性に関するシグナルの有無を迅速かつ効率的に得ることを目的としているため、群間での患者背景の調整は、一般的に共通すると考えられる因子（年齢及び性別）に限られており、併用薬、合併症、重症度等の違いは厳密に調整できていないことから、本調査は、探索的な目的で実施される調査である。
- 医薬品の安全性シグナルが検出された場合であっても、直ちにそれが医薬品のリスクであることを必ずしも示しているわけではない。検出されたシグナルに対しては、その他の情報源から得られる安全性情報も踏まえて、更なる分析の要否を検討し、また必要に応じてさらに厳密に計画された薬剤疫学調査を実施した上で、新たなリスクであるかや安全対策措置の必要性等について評価を進めていくことを想定している。

MID-NET®を用いたチキサゲビマブ（遺伝子組換え）・シルガビマブ（遺伝子組換え）（エバシールド）に関するシグナル検出

調査の条件

【データ期間】解析1回目：2016/1/1～2022/12/31、解析2回目：2016/1/1～2023/2/28、解析3回目：2016/1/1～2023/5/10

【比較対照薬】①イムデビマブ（遺伝子組換え）・カシリビマブ（遺伝子組換え）（ロナプリーブ）、②ペラミビル水和物（ラピアクタ）

結果の要約

- エバシールド投与患者群では、ラピアクタ投与患者群を対照とした場合、白血球減少及び血小板数減少において、ハザード比の推移等から安全性シグナルが認められた（図1 (a)及び (b)）。また、ロナプリーブを対照とした調査では、血小板数減少において同様のシグナルが認められた。
- 上記以外のアウトカムについては、3回目までの結果において一貫した傾向が認められなかった又はシグナルが認められなかった。

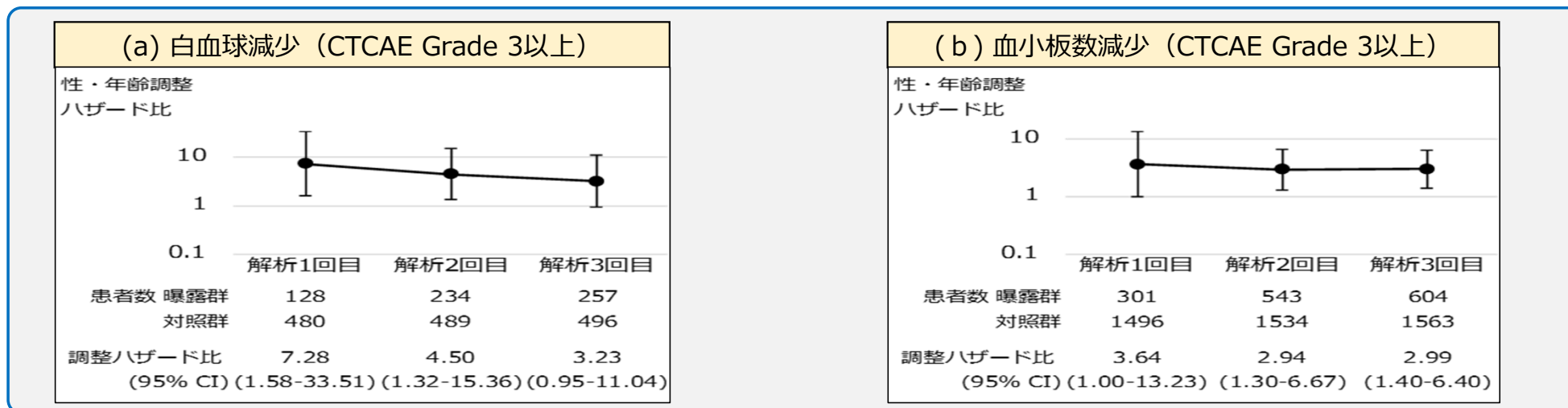


図1. 性・年齢調整ハザード比の推移（解析対象集団：ベースライン検査値が基準範囲内）

今後の対応について

- 本調査は患者背景の調整を厳密に実施していない探索的な目的で実施される調査であり、本調査で認められたシグナルは、必ずしもリスク（医薬品の副作用）を示すものではない。
- また、今回は中間的な評価であり、十分な安全性情報が集積されているわけではなく、治験での結果、副作用報告等の他の安全性情報を踏まえると、現時点で安全対策措置は不要と考えているが、引き続き安全性情報の収集に努める。
- 本調査は引き続き継続し、各アウトカムの発現状況等を注視する予定であり、R5年度に本調査とは別に、MID-NETを用いて実施予定の薬剤疫学調査においても、エバシールドの安全性について検討を行う予定である。

MID-NET®を用いたエンシトレビル フマル酸（ゾコーバ）のシグナル検出

調査の条件

【データ期間】1回目：2016/1/1～2023/1/31、2回目：2016/1/1～2023/2/28、3回目：2016/1/1～2023/5/10
 【比較対照薬】①モルヌピラビル（ラゲブリオ）、②オセルタミビルリン酸塩（タミフル）

結果の要約

- ラゲブリオを対照とした調査で、ラゲブリオ処方患者ではアウトカムの発現が認められたものの、ゾコーバ処方患者では、いずれのアウトカムにおいても発現は認められず、発現率比は0であった（表1 (a)～(d)）。
- また、タミフルを対照とした場合においても、ゾコーバ処方患者では、いずれのアウトカムにおいても発現は認められず発現率比は0であった。

表1. 全体集団*を対象とした3回目の解析時点におけるアウトカムの発現率比の一覧
 （曝露群：ゾコーバ処方患者（n=12）、対照群：ラゲブリオ処方患者（n=2,239））

(a) 肝機能のアウトカム	発現率比	(b) 腎機能のアウトカム	発現率比	(c) 血液のアウトカム	発現率比	(d) その他のアウトカム	発現率比
AST増加 (CTCAE Grade2以上)	0	eGFR低下 (60未満)	0	白血球減少 (CTCAE Grade2以上)	0	SP-A上昇	0
ALT増加 (CTCAE Grade2以上)	0	sCr上昇 (KDIGO 診療ガイドライン 急性 腎障害病期1参考)	0	好中球減少 (CTCAE Grade2以上)	0	SP-D上昇	0
ALP増加 (CTCAE Grade2以上)	0			好酸球増加	0	KL-6上昇	0
T-Bil増加 (CTCAE Grade2以上)	0			リンパ球減少 (CTCAE Grade2以上)	0	SP-A、SP-D又 はKL-6上昇	0
AST又はALT増加及びT-Bil増加 (Hy's Lawの定義参考)	0			ヘモグロビン低下 (CTCAE Grade2以上)	0	ナトリウム低下	0
AST及びALT増加 (CTCAE Grade2以上)	0			血小板数減少 (CTCAE Grade2以上)	0		
ALP、T-Bil及びγ-GTP増加 (CTCAE Grade2以上)	0						

* 対象とする医薬品の処方があった患者全体をさし、ベースライン検査値においてアウトカムに該当する検査値異常が認められる患者も含む

今後の対応について

- 症例数も少なく引き続き本調査を継続して、ゾコーバの安全性情報の収集に努める。

MID-NET®を用いた調査結果の概要

2023年6月28日

調査・研究 の名称	MID-NET®に基づく COVID-19 治療薬の処方実態調査及びベネフィット・リスク評価
調査対象 品目	2021年7月時点で、本邦で COVID-19 治療薬として処方され得た以下の医薬品（以下、「COVID-19 治療薬」） アジスロマイシン水和物、イベルメクチン、カシリビマブ（遺伝子組換え）・イムデビマブ（遺伝子組換え）、カモスタットメシル酸塩、サリルマブ（遺伝子組換え）、シクレソニド、デキサメタゾン、トシリズマブ（遺伝子組換え）、ナファモスタットメシル酸塩、バリシチニブ、ヒドロキシクロロキン硫酸塩、ファビピラビル、レムデシビル、ロピナビル・リトナビル配合剤
調査背景	<ul style="list-style-type: none"> ■ 2020年1月16日に本邦で初めて患者が確認された新型コロナウイルス感染症（以下、「COVID-19」）の治療においては、当初は特異的な治療法が確立していなかったことから、既存の薬剤が適応外で利用されてきた。 ■ 2020年5月7日にはレムデシビルが COVID-19 治療薬として初めて特例承認された。新たなエビデンスの報告等を踏まえ、COVID-19 治療として推奨される医薬品は更新されているものの、本邦における実臨床での処方実態の情報は不十分である。
調査目的	ベネフィット・リスク評価に先立ち、医薬品の適正使用の観点から、COVID-19 治療薬の処方分布、処方推移及び各 COVID-19 治療薬が処方された集団の背景情報等から、COVID-19 治療薬の処方実態を把握する。
MID-NET® の選定理 由とデー タ期間	<p>選定理由：保険適用前の COVID-19 治療薬を調査対象医薬品としており、電子診療記録が集積されているデータベースを選択する必要があったため</p> <p>データ期間：2019年1月1日～2021年12月31日</p>
調査方法 の概略	<p>■ 対象集団</p> <p>2020年4月1日～2021年12月31日の期間において、COVID-19 に関連する傷病（以下、「COVID-19 関連病名」：ICD-10：U07.1（疑い病名を含む）、B34.2、B34.9、J18.0、J18.9 又は J20.9 のうちいずれか）の診療開始日の記録が1回以上ある患者を COVID-19 患者として特定した。うち、以下のいずれかに該当する患者をそれぞれ対象集団 1、対象集団 2 又は対象集団 3 として特定した。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 対象集団の定義： <ul style="list-style-type: none"> ◇ 対象集団 1：各 COVID-19 治療薬について、2020年4月1日以降の初回処方日の前後14日間に COVID-19 関連病名を有する患者 ◇ 対象集団 2：対象集団 1 に該当する患者のうち、初回処方日の前後14日間に COVID-19 にかかる入院加算の初回算定を有する患者 ◇ 対象集団 3：対象集団 2 に該当する患者のうち、初回処方日の前後14日間に COVID-19 の中等症以上にかかる入院加算の初回算定を有する患者 <p>■ 集計</p>

各対象集団について、COVID-19 治療薬の処方実態として、成分別の処方患者数及び患者背景の内訳を集計した。また、COVID-19 治療薬の処方推移を確認するために、2020年4月1日～2021年12月31日の期間における月毎の処方患者数の集計を行った。

調査結果
の概略

■ 各対象集団における COVID-19 治療薬の処方分布

2020年4月1日～2021年12月31日の期間において、315,940人のCOVID-19患者を認め、対象集団1から対象集団3の患者数は、15,202人、5,802人、4,142人であった。各対象集団におけるCOVID-19治療薬の処方患者数の内訳を表1に示す。COVID-19治療薬別の処方患者数はいずれの集団においてもデキサメタゾンが最も多く、次いでレムデシビル、アジスロマイシン水和物及びナファモスタットメシル酸塩が多かった。

表 1. 各対象集団における COVID-19 治療薬の処方分布

	対象集団 1 (N = 15,202)		対象集団 2 (N = 5,802)		対象集団 3 (N = 4,142)	
	n	%	n	%	n	%
デキサメタゾン	8,647	(56.9)	3,318	(57.2)	2,735	(66.0)
レムデシビル	2,861	(18.8)	2,384	(41.1)	2,134	(51.5)
アジスロマイシン水和物	3,815	(25.1)	1,139	(19.6)	681	(16.4)
ナファモスタットメシル酸塩	1,740	(11.4)	1,014	(17.5)	679	(16.4)
ファビピラビル	783	(5.2)	704	(12.1)	612	(14.8)
バリシチニブ	672	(4.4)	499	(8.6)	459	(11.1)
シクレソニド	546	(3.6)	345	(5.9)	300	(7.2)
カモスタットメシル酸塩	525	(3.5)	118	(2.0)	34	(0.8)
トシリズマブ (遺伝子組換え)	462	(3.0)	346	(6.0)	322	(7.8)
カシリビマブ (遺伝子組換え)	257	(1.7)	174	(3.0)	158	(3.8)
イムデビマブ (遺伝子組換え)	113	(0.7)	66	(1.1)	22	(0.5)
イベルメクチン	92	(0.6)	18	(0.3)	<10	(<0.2)
ヒドロキシクロロキン硫酸塩	12	(0.1)	11	(0.2)	<10	(<0.2)
ロピナビル・リトナビル配合剤	15	(0.1)	<10	(<0.2)	<10	(<0.2)
サルルマブ (遺伝子組換え)						

* 同一患者で複数医薬品が処方された場合、各医薬品の集計に寄与

■ 入院患者を対象とした集計

COVID-19の流行初期(2020年10月末まで)において、本邦では新型コロナウイルス陽性患者は原則入院が求められていたことから、入院患者を対象とした対象集団2の結果を示す。

➤ 患者背景

- すべてのCOVID-19治療薬の処方患者に共通する特徴として、COVID-19治療薬初回処方時のCOVID-19関連病名は90%以上がU07.1であり、患者年齢は半数以上が41歳以上であった。患者の性別は男性の割合が高く、多くのCOVID-19治療薬で約60%を占めていた。初回処方時の併存疾患及び併用薬については、COVID-19治療薬によって割合に幅があるものの、糖尿病や高血圧を保有する患者の割合及び抗凝固薬を併用処方された患者の割合が相対的に高かった。
- 処方患者数上位4医薬品(デキサメタゾン、レムデシビル、アジスロマイシン水和物及びナファモスタットメシル酸塩)については、半数以上の処方患者において初回処方時点で酸素療法を要しており(処方患者の割合はそれぞれ76.6%、81.3%、63.0%、及び75.5%)、侵襲的な人工呼吸器(体外式膜型人工肺(ECMO)を含む)

管理を要した処方患者の割合はそれぞれ 13.3%、18.5%、11.8%及び 30.7%であった。また、初回処方時点で集中治療室 (ICU) に入室していた処方患者の割合はそれぞれ 36.9%、44.3%、15.5%及び 11.8%であった。

➤ COVID-19 治療薬の処方患者数の推移 (図 1)

- 集計対象の期間における COVID-19 治療薬の処方患者数の増減の傾向は、本邦における新型コロナウイルス新規陽性者数¹の増減とおおむね一致していた。
- 処方患者数の多い COVID-19 治療薬は時期によって異なっており、流行初期においては、ファビピラビルやアジスロマイシン水和物の処方患者が多く、2020 年の夏以降はレムデシビルやデキサメタゾンの処方が徐々に多くなり、集計対象の期間において新規感染者数が最も多かった 2021 年 8 月はレムデシビル及びデキサメタゾンを処方された患者が最も多かった。

■ 結果を踏まえた考察

- COVID-19 治療薬の処方分布について、いずれの対象集団 (対象集団 1～対象集団 3) においてもデキサメタゾンの処方患者数が最も多かった。一方で、デキサメタゾンやアジスロマイシン水和物等の経口薬を有する医薬品は、対象集団 1 における処方患者人数に占める対象集団 1 と対象集団 2 の処方患者人数の差の割合が、それぞれ 61.6%、70.1%であり、半数以上が入院を要さない患者であった。次いで処方患者数の多かったレムデシビルやナファモスタット等の注射剤については、対象集団 1 及び対象集団 2 の処方患者数が同程度であることから、処方患者の大部分は入院患者であり、入院を要さない患者に対する処方は少なかった。これらを踏まえると、入院を要さない患者に対しては、すでに安全性等のエビデンスが蓄積された既存の経口薬が治療薬として主に処方選択されていた可能性が示唆された。
- 入院を要した COVID-19 患者に処方された COVID-19 治療薬は、時期によって異なっていた。処方推移の変動が大きい医薬品は、COVID-19 治療薬の製造販売承認の状況や、新たなエビデンスの報告、診療ガイドラインの改訂等^{2,3}のタイミングとおおむね一致していたことから、医療現場においては、その時点における最新のエビデンスを踏まえて COVID-19 治療薬の処方選択が行われていたものと推察される。
- 本調査における COVID-19 治療薬の処方を受けた入院患者の特徴として、41 歳以上の患者が大半を占め、女性より男性の割合が高かった。COVID-19 患者に対する入院勧告・措置は流行時期によって異なり、流行初期は一律入院が求められたが、2020 年 10 月末より入院の対象は 65 歳以上の患者や基礎疾患を保有する重症化リスクが高い患者に限定された。そのため、COVID-19 治療薬の処方を受けた入院患者において、基礎疾患の保有が増える中年層以上の患者が占めた割合が高かった

¹ 厚生労働省. 新型コロナウイルス感染症について. オープンデータ (新規陽性者数の推移 (日別)). <https://www.mhlw.go.jp/stf/covid-19/open-data.html>

² 厚生労働省. 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き 第 9.0 版. <https://www.mhlw.go.jp/content/000936655.pdf>

³ 一般社団法人日本感染症学会. COVID-19 に対する薬物治療の考え方 第 15.1 版. https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_drug_230217.pdf

	<p>ものと推察される。なお、COVID-19 治療薬の処方の有無を問わず、COVID-19 関連病名を有する入院患者全体においても、男性の割合が高かった。先行研究においては、女性より男性で重症化リスクが高いことが報告されていることから^{4,5}、本調査における入院患者の性別割合の差に影響している可能性が考えられた。</p> <ul style="list-style-type: none">• 本調査では同一患者に対して複数の医薬品が処方された場合、それぞれ別の処方として集計していることや、COVID-19 治療薬の処方選択は、医薬品の新規承認、医薬品の効能・効果及び用法・用量の追加承認、COVID-19 の蔓延状況等の複数の要因による影響を受けると考えられることから、本調査結果のみで、患者背景の差異が COVID-19 治療薬の処方傾向へ及ぼす影響を考察することには限界があることに留意する必要がある。なお、COVID-19 治療薬のベネフィット・リスク評価に関しては別途実施予定である。
--	--

⁴ Matsushita Y, Yokoyama T, Hayakawa K, Matsunaga N, Ohtsu H, Saito S, et al. We Should Pay More Attention to Sex Differences to Predict the Risk of Severe COVID-19: Men Have the Same Risk of Worse Prognosis as Women More Than 10 Years Older. *J Epidemiol.* (2023) 33:38-44. doi: 10.2188/jea.JE20220056.

⁵ Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser HK, Morgan R, Klein SL. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biol Sex Differ.* (2020) 11:29. doi: 10.1186/s13293-020-00304-9.

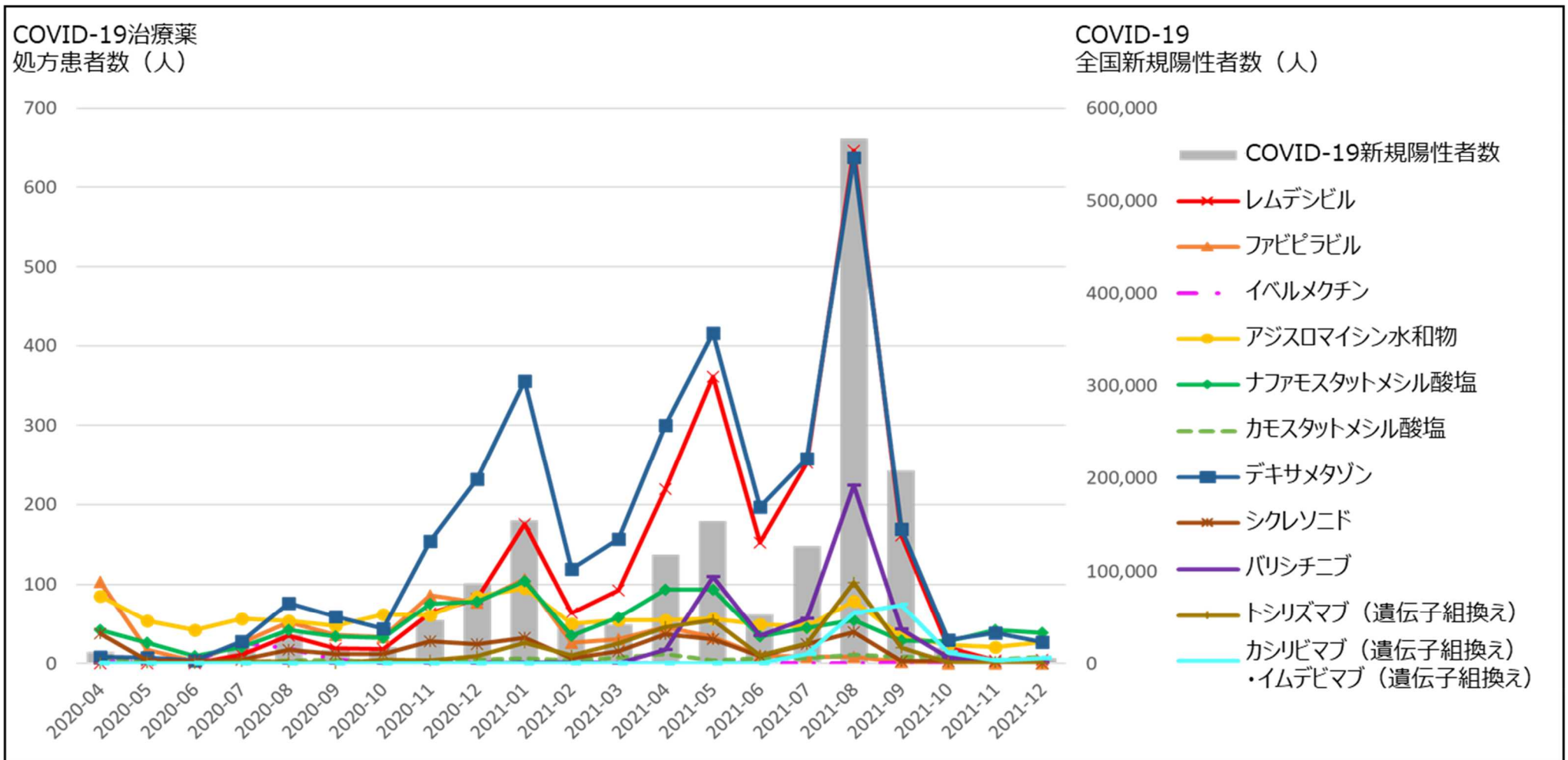


図1. COVID-19 治療薬の処方患者数の推移

MID-NET®を用いた調査結果の概要
(2023年6月時点報告)

2023年6月28日

調査・研究の名称	MID-NET®を用いたチキサゲビマブ（遺伝子組換え）・シルガビマブ（遺伝子組換え）による臨床検査値異常のリスク評価（シグナル検出）①
調査対象品目	チキサゲビマブ（遺伝子組換え）・シルガビマブ（遺伝子組換え）（以下、「エバシエルド」）
調査目的	<p>エバシエルド処方後の臨床検査値異常の発現頻度をイムデビマブ（遺伝子組換え）・カシリビマブ（遺伝子組換え）*1（以下、「ロナプリーブ」）処方後の臨床検査値異常の発現頻度と比較する。</p> <p>*1 本調査で対象とする臨床検査値異常に関するロナプリーブのリスクは明らかではないものの、2023年6月15日時点のロナプリーブの注意事項等情報において本調査で対象とする臨床検査値異常に関連する情報は記載されていない。</p>
データソース	<p>MID-NET®</p> <p>（データ期間：2016年1月1日～2023年5月10日）</p>
調査方法の概略	<p>■ 調査対象集団</p> <p><全体集団></p> <p>データ期間中に曝露医薬品（エバシエルド）又は対照医薬品（ロナプリーブ）が新規処方*2された患者（ただし、初回処方日にエバシエルド及びロナプリーブの両方が処方された患者は除く）を全体集団とした*3。初回処方日に処方された医薬品の種類に応じて、曝露群（エバシエルド群）と対照群（ロナプリーブ群）に分類した。</p> <p>*2 エバシエルド又はロナプリーブの初回処方日前の90日間にエバシエルド又はロナプリーブの処方記録がない場合に新規処方とした。</p> <p>*3 ベースライン検査値に関する条件がないため、ベースライン検査値においてアウトカムに該当する臨床検査値異常が既に認められている患者も含まれる。</p> <p><サブグループ1></p> <p>全体集団のうち、アウトカムに関連するベースライン検査値が基準範囲又は欠測の患者をサブグループ1とした。</p> <p><サブグループ2></p> <p>全体集団のうち、アウトカムに関連するベースライン検査値が基準範囲内の患者をサブグループ2とした。</p> <p>■ アウトカム</p> <p>肝機能、腎機能、血液及びその他の4系統に分類した各種臨床検査値異常</p>

	<p>■ 追跡期間</p> <p>追跡開始日：初回処方日</p> <p>追跡終了日：次のうち最も早い日</p> <ul style="list-style-type: none"> ・処方継続期間^{*4}の終了日 ・アウトカムの発現日 ・他群に属する医薬品の処方日 ・データ期間中の最後の診療記録日 <p>*4 1つの処方期間(処方日+処方日数)とその後の処方日までの間隔が30日以内であれば、処方 は継続しているとみなした。また、最終の処方期間に、さらに30日を加えた日を、処方継続期 間の終了日とした。</p> <p>■ 解析項目</p> <p>全体集団、サブグループ1及びサブグループ2を対象に、以下の指標を算出した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・曝露群及び対照群における発現率 ・対照群に対する曝露群の性・年齢調整ハザード比 <p>本調査では、上記の解析を、以下のとおりデータ期間を拡大しながら繰り返し実施し ており、本概要では3回目までの結果を含めている。なお、MID-NET[®]の利活用期間 の範囲内で更にデータ期間を拡大した解析を実施する予定である。</p> <p><データ期間></p> <p>1回目：2016年1月1日～2022年12月31日</p> <p>2回目：2016年1月1日～2023年2月28日</p> <p>3回目：2016年1月1日～2023年5月10日</p> <p>■ 評価</p> <p>性・年齢調整ハザード比に関する3回目の解析結果並びに必要に応じて1回目から3 回目までの性・年齢調整ハザード比及び発現率の推移を基に、対照医薬品であるロナ プリーブの注意事項等情報における本調査で対象とする臨床検査値異常(アウトカ ム)に関連する情報の記載状況を踏まえて曝露医薬品の安全性シグナルである可能 性について考察した。</p>
調査結果の概略	<p>2023年6月15日時点で得られている3回目までの主な解析結果は、以下のとおりで ある。なお、本概要では、ベースライン検査値が基準範囲内であったことが確認でき ているコホートであるサブグループ2での結果を主として述べ、必要に応じて全体 集団など他のコホートでの結果を記載している(図は、下部参照)。</p> <p>■ 肝機能に関する結果</p> <ul style="list-style-type: none"> ・3回目の解析における性・年齢調整ハザード比は図1-1のとおりであり、サ

ブグループ 2 を対象とした解析において、AST 増加 (CTCAE Grade 2 以上 : サブグループ 2) に関する性・年齢調整ハザード比の点推定値は 1.60 であった (図 1-1)。

- AST 増加 (CTCAE Grade 2 以上) について、サブグループ 2 で 2 回目から 3 回目にかけて、ハザード比の点推定値はわずかに増加したが、95%信頼区間の幅は広く変化が認められなかった (図 1-2)。また、曝露群の発現率は 1 回目から 3 回目にかけて一貫して高い傾向は認められなかった (図 1-2)。

■ 腎機能に関する結果

- 3 回目のサブグループ 2 を対象とした解析において、いずれのアウトカムについても、性・年齢調整ハザード比 (サブグループ 2 において推定値が得られなかったアウトカムについては、全体集団又はサブグループ 1 における性・年齢調整ハザード比) の点推定値は 1.00 を下回っていた (図 2-1)。

■ 血液に関する結果

<白血球関連及びヘモグロビンの評価>

- 3 回目のサブグループ 2 を対象とした解析において、いずれのアウトカムについても、性・年齢調整ハザード比 (サブグループ 2 において推定値が得られなかったアウトカムについては、全体集団又はサブグループ 1 における性・年齢調整ハザード比) の点推定値は 1.00 を下回っていた (図 3-1)。

<血小板の評価>

- 3 回目の全体集団を対象とした解析において、血小板数減少 (CTCAE Grade 2 以上) 及び血小板数減少 (CTCAE Grade 3 以上) に関する性・年齢調整ハザード比の点推定値はそれぞれ 2.46 及び 2.09 であり、そのうち血小板数減少 (CTCAE Grade 2 以上 : 全体集団) については 95%信頼区間の下限が 1.00 を超えていた (図 3-1)。
- 血小板数減少について、より重症の指標である血小板数減少 (CTCAE Grade 3 以上) は、サブグループ 2 を対象とした 1 回目から 3 回目にかけて、アウトカムの発現は曝露群のみに認められたため性・年齢調整ハザード比は算出できなかったが、曝露群の発現率は減少傾向ではあったものの対照群よりも高値で推移した (図 3-2)。なお、血小板数減少 (CTCAE Grade 2 以上) においても、血小板数減少 (CTCAE Grade 3 以上) の場合と同様に、サブグループ 2 での発現率は減少傾向ではあったものの対照群よりも高値で推移した (図 3-2)。

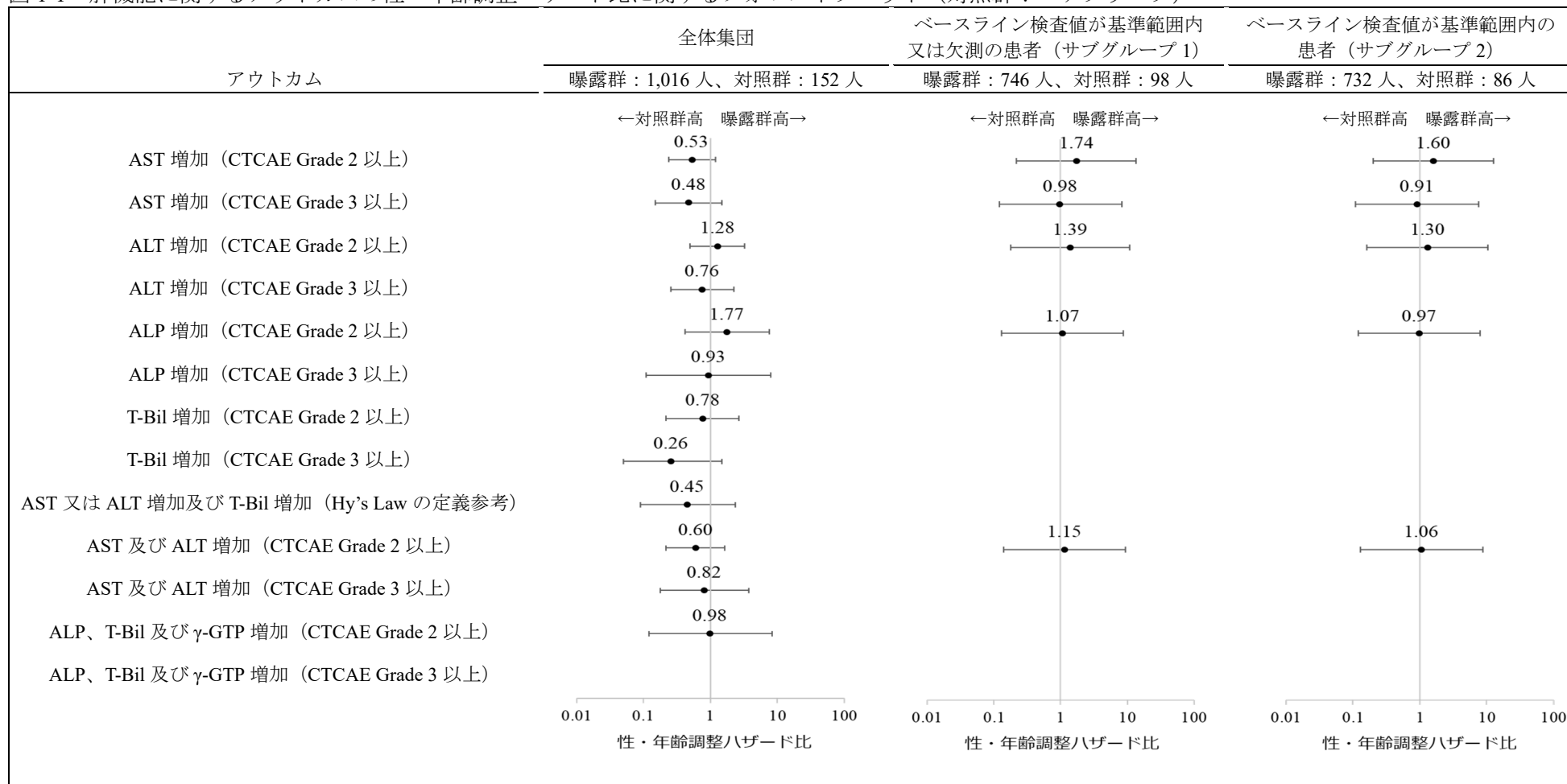
■ その他に関する結果

<間質性肺炎バイオマーカ及びナトリウムの評価>

- 3 回目のサブグループ 2 を対象とした解析において、いずれのアウトカムについても、性・年齢調整ハザード比 (サブグループ 2 において推定値が得られなかったアウトカムについては、全体集団又はサブグループ 1 における性・年齢調整ハザード比) の点推定値は 1.00 を下回っていた (図 4-1)。

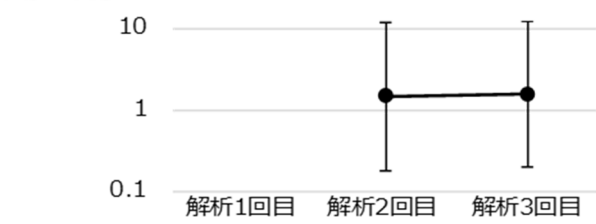
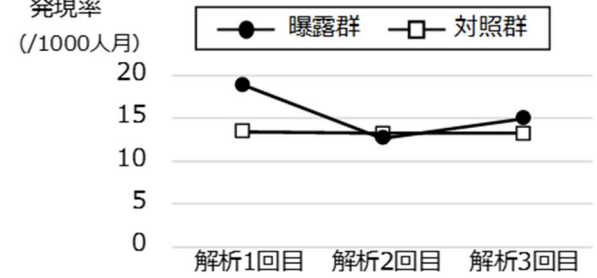
	<p>なお、1回目から3回目までの全体集団、サブグループ1及びサブグループ2を対象とした解析における、各アウトカムに関する性・年齢調整ハザード比及び発現率の推移については、別添に示す。</p> <p>■ 結果を踏まえた考察</p> <p>エバシエルド処方患者において、血小板数減少に関する安全性シグナルが認められた。なお、本結果はモニタリング継続中の一時点の結果であり、血小板数減少を含め本剤の安全性について引き続き検討が必要である。</p>
調査の留意事項	<ul style="list-style-type: none"> • 本調査は、医薬品と関連する可能性がある事象（シグナル）を速やかに把握する目的で実施しており、患者背景を厳密に調整しておらず、探索的な調査であるため、シグナルが認められたことは、直ちにそれが医薬品の副作用であることを示すものではなく、また、シグナルが認められなかったことが医薬品の安全性を示すものでもない。 • 本調査におけるアウトカムの発現率は、シグナルの有無を判定するための指標の一つであり、調査対象となった集団の特徴（性別、年齢、合併症、併用薬等）による影響を受けるとともに、本邦における新型コロナウイルス感染症の流行状況及び流行株等によっても集団の特徴は変化し得る。したがって、本調査におけるアウトカムの発現率は、本調査の対象集団とは異なる集団も含めた一般的な集団での発現率を必ずしも示すものではなく、曝露群又は対照群の一方の発現率のみから医薬品と有害事象の関連を検討することは困難である。

図 1-1 肝機能に関するアウトカムの性・年齢調整ハザード比に関するフォレストプロット (対照群：ロナプリーブ)



※性・年齢調整ハザード比の推定値が得られなかった場合は、結果を記載していない。

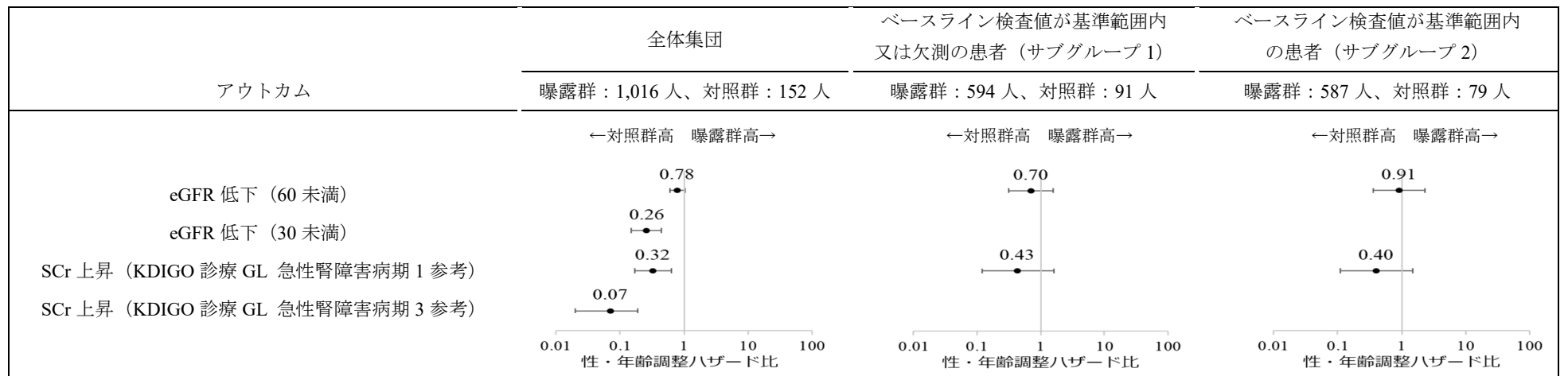
図 1-2 サブグループ 2 における AST 増加 (CTCAE Grade 2 以上) に関する性・年齢調整ハザード比及び発現率の推移 (対照群：ロナプリーブ)

アウトカム	ロナプリーブの注意事項等 情報における、アウトカム に関連する副作用の記載	性・年齢調整ハザード比	発現率																																				
AST 増加 (CTCAE Grade 2 以上)	関連する記載なし	<p>性・年齢調整ハザード比</p>  <table border="1" data-bbox="761 678 1355 837"> <thead> <tr> <th></th> <th>解析1回目</th> <th>解析2回目</th> <th>解析3回目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>350</td> <td>675</td> <td>732</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>85</td> <td>86</td> <td>86</td> </tr> <tr> <td>調整ハザード比 (95% CI)</td> <td>算出不可</td> <td>1.50 (0.18-12.36)</td> <td>1.60 (0.20-12.49)</td> </tr> </tbody> </table>		解析1回目	解析2回目	解析3回目	患者数 曝露群	350	675	732	対照群	85	86	86	調整ハザード比 (95% CI)	算出不可	1.50 (0.18-12.36)	1.60 (0.20-12.49)	<p>発現率 (/1000人月)</p>  <table border="1" data-bbox="1388 678 1982 837"> <thead> <tr> <th></th> <th>解析1回目</th> <th>解析2回目</th> <th>解析3回目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>350</td> <td>675</td> <td>732</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>85</td> <td>86</td> <td>86</td> </tr> <tr> <td>発現率 曝露群</td> <td>18.90</td> <td>12.67</td> <td>15.01</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>13.40</td> <td>13.22</td> <td>13.22</td> </tr> </tbody> </table>		解析1回目	解析2回目	解析3回目	患者数 曝露群	350	675	732	対照群	85	86	86	発現率 曝露群	18.90	12.67	15.01	対照群	13.40	13.22	13.22
	解析1回目	解析2回目	解析3回目																																				
患者数 曝露群	350	675	732																																				
対照群	85	86	86																																				
調整ハザード比 (95% CI)	算出不可	1.50 (0.18-12.36)	1.60 (0.20-12.49)																																				
	解析1回目	解析2回目	解析3回目																																				
患者数 曝露群	350	675	732																																				
対照群	85	86	86																																				
発現率 曝露群	18.90	12.67	15.01																																				
対照群	13.40	13.22	13.22																																				

※3 回目のサブグループ 2 (サブグループ 2 において推定値が得られなかった場合は、全体集団又はサブグループ 1) を対象とした解析において、性・年齢調整ハザード比の点推定値が 1.50 以上のアウトカムに関するサブグループ 2 における性・年齢調整ハザード比及び発現率の推移を示している。

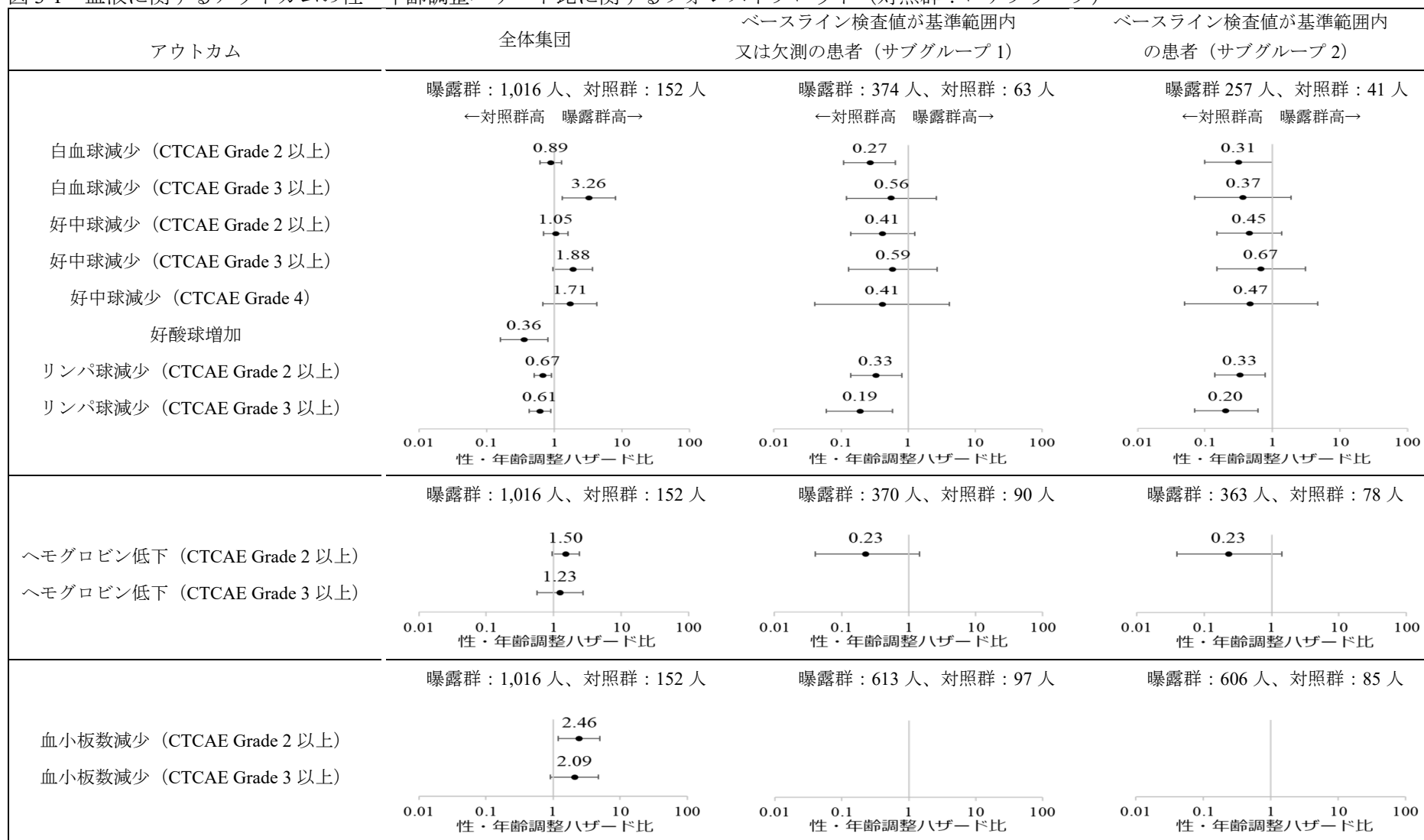
※性・年齢調整ハザード比の推定値が得られなかった場合は、結果を記載していない。

図 2-1 腎機能に関するアウトカムの性・年齢調整ハザード比に関するフォレストプロット (対照群：ロナプリーブ)



※性・年齢調整ハザード比の推定値が得られなかった場合は、結果を記載していない。

図 3-1 血液に関するアウトカムの性・年齢調整ハザード比に関するフォレストプロット (対照群：ロナプリーブ)



※性・年齢調整ハザード比の推定値が得られなかった場合は、結果を記載していない。

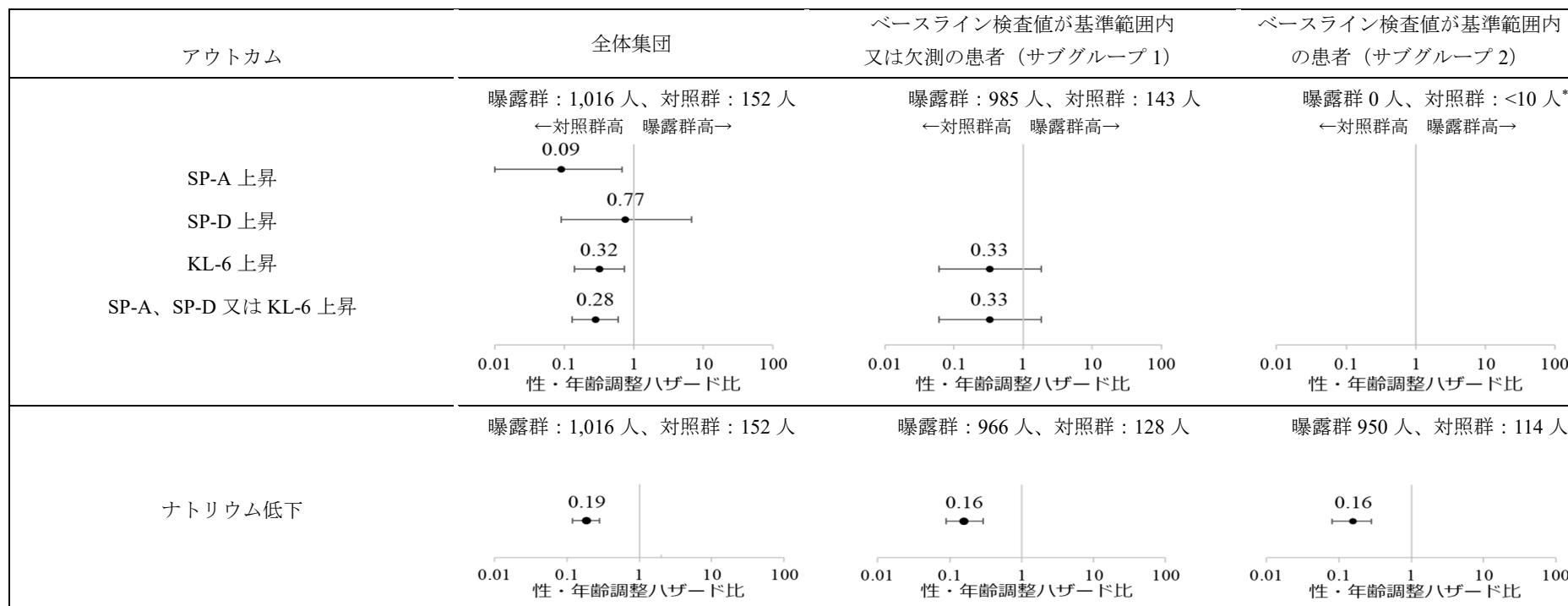
図 3-2 サブグループ 2 における血小板数減少（CTCAE Grade 2 以上及び CTCAE Grade 3 以上）に関する性・年齢調整ハザード比及び発現率の推移（対照群：ロナプリーブ）

アウトカム	ロナプリーブの注意事項等情報における、アウトカムに関連する副作用の記載	性・年齢調整ハザード比	発現率																																				
血小板数減少 (CTCAE Grade 2 以上)	関連する記載なし	<p>性・年齢調整ハザード比</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>解析1回目</th> <th>解析2回目</th> <th>解析3回目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>303</td> <td>545</td> <td>606</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>85</td> <td>85</td> <td>85</td> </tr> <tr> <td>調整ハザード比 (95% CI)</td> <td>算出不可</td> <td>算出不可</td> <td>算出不可</td> </tr> </tbody> </table>		解析1回目	解析2回目	解析3回目	患者数 曝露群	303	545	606	対照群	85	85	85	調整ハザード比 (95% CI)	算出不可	算出不可	算出不可	<p>発現率 (/1000人月)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>解析1回目</th> <th>解析2回目</th> <th>解析3回目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>303</td> <td>545</td> <td>606</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>85</td> <td>85</td> <td>85</td> </tr> <tr> <td>発現率 曝露群</td> <td>65.43</td> <td>39.38</td> <td>37.22</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>		解析1回目	解析2回目	解析3回目	患者数 曝露群	303	545	606	対照群	85	85	85	発現率 曝露群	65.43	39.38	37.22	対照群	0	0	0
	解析1回目	解析2回目	解析3回目																																				
患者数 曝露群	303	545	606																																				
対照群	85	85	85																																				
調整ハザード比 (95% CI)	算出不可	算出不可	算出不可																																				
	解析1回目	解析2回目	解析3回目																																				
患者数 曝露群	303	545	606																																				
対照群	85	85	85																																				
発現率 曝露群	65.43	39.38	37.22																																				
対照群	0	0	0																																				
血小板数減少 (CTCAE Grade 3 以上)	関連する記載なし	<p>性・年齢調整ハザード比</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>解析1回目</th> <th>解析2回目</th> <th>解析3回目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>303</td> <td>545</td> <td>606</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>85</td> <td>85</td> <td>85</td> </tr> <tr> <td>調整ハザード比 (95% CI)</td> <td>算出不可</td> <td>算出不可</td> <td>算出不可</td> </tr> </tbody> </table>		解析1回目	解析2回目	解析3回目	患者数 曝露群	303	545	606	対照群	85	85	85	調整ハザード比 (95% CI)	算出不可	算出不可	算出不可	<p>発現率 (/1000人月)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>解析1回目</th> <th>解析2回目</th> <th>解析3回目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>303</td> <td>545</td> <td>606</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>85</td> <td>85</td> <td>85</td> </tr> <tr> <td>発現率 曝露群</td> <td>32.43</td> <td>25.27</td> <td>25.21</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>		解析1回目	解析2回目	解析3回目	患者数 曝露群	303	545	606	対照群	85	85	85	発現率 曝露群	32.43	25.27	25.21	対照群	0	0	0
	解析1回目	解析2回目	解析3回目																																				
患者数 曝露群	303	545	606																																				
対照群	85	85	85																																				
調整ハザード比 (95% CI)	算出不可	算出不可	算出不可																																				
	解析1回目	解析2回目	解析3回目																																				
患者数 曝露群	303	545	606																																				
対照群	85	85	85																																				
発現率 曝露群	32.43	25.27	25.21																																				
対照群	0	0	0																																				

※3 回目のサブグループ 2（サブグループ 2 において推定値が得られなかった場合は、全体集団又はサブグループ 1）を対象とした解析において、性・年齢調整ハザード比の点推定値が 1.50 以上のアウトカムに関するサブグループ 2 における性・年齢調整ハザード比及び発現率の推移を示している。

※性・年齢調整ハザード比の推定値が得られなかった場合は、結果を記載していない。

図 4-1 その他に関するアウトカムの性・年齢調整ハザード比に関するフォレストプロット (対照群：ロナプリーブ)



* MID-NET®の公表基準に基づき 10 例未満の集計値が特定できないようにマスクしている。

※性・年齢調整ハザード比の推定値が得られなかった場合は、結果を記載していない。

別添

MID-NET®を用いた調査結果の概要
(2023年6月時点報告)

2023年6月28日

調査・研究の名称： MID-NET®を用いたチキサゲビマブ（遺伝子組換え）・シルガビマブ（遺伝子組換え）による臨床検査値異常のリスク評価（シグナル検出）①

調査対象品目： チキサゲビマブ（遺伝子組換え）・シルガビマブ（遺伝子組換え）

調査目的： チキサゲビマブ（遺伝子組換え）・シルガビマブ（遺伝子組換え）処方後の臨床検査値異常の発現頻度をイムデビマブ（遺伝子組換え）・カシリビマブ（遺伝子組換え）処方後の臨床検査値異常の発現頻度と比較する。

データソース： MID-NET®

<データ期間>

1回目：2016年1月1日～2022年12月31日

2回目：2016年1月1日～2023年2月28日

3回目：2016年1月1日～2023年5月10日

性・年齢調整ハザード比及び発現率の推移

(曝露群：チキサゲビマブ (遺伝子組換え)・シルガビマブ (遺伝子組換え)、対照群：イムデビマブ (遺伝子組換え)・カシリビマブ (遺伝子組換え))
 アウトカム：AST 増加 (CTCAE Grade 2 以上)

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 501 924 1016 対照群 151 152 152</p> <p>調整ハザード比 0.44 0.49 0.53 (95% CI) (0.14-1.35) (0.21-1.13) (0.24-1.19)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 358 688 746 対照群 97 98 98</p> <p>調整ハザード比 算出不可 1.61 1.74 (95% CI) 算出不可 (0.20-13.27)(0.22-13.58)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 350 675 732 対照群 85 86 86</p> <p>調整ハザード比 算出不可 1.50 1.60 (95% CI) 算出不可 (0.18-12.36)(0.20-12.49)</p>
発現率	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 501 924 1016 対照群 151 152 152</p> <p>発現率 曝露群 36.41 27.43 27.92 対照群 68.59 66.95 66.28</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 358 688 746 対照群 97 98 98</p> <p>発現率 曝露群 18.37 12.47 14.77 対照群 12.68 12.37 12.37</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 350 675 732 対照群 85 86 86</p> <p>発現率 曝露群 18.90 12.67 15.01 対照群 13.40 13.22 13.22</p>

アウトカム：AST 増加 (CTCAE Grade 3 以上)

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>患者数 曝露群 501 924 1016 対照群 151 152 152</p> <p>調整ハザード比 0.40 0.46 0.48 (95% CI) (0.08-1.93) (0.14-1.48) (0.15-1.49)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>患者数 曝露群 358 688 746 対照群 97 98 98</p> <p>調整ハザード比 算出不可 0.86 0.98 (95% CI) 算出不可 (0.09-7.95) (0.12-8.29)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>患者数 曝露群 350 675 732 対照群 85 86 86</p> <p>調整ハザード比 算出不可 0.80 0.91 (95% CI) 算出不可 (0.09-7.41) (0.11-7.63)</p>
発現率	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>患者数 曝露群 501 924 1016 対照群 151 152 152</p> <p>発現率 曝露群 18.18 14.30 13.86 対照群 33.49 32.71 32.39</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>患者数 曝露群 358 688 746 対照群 97 98 98</p> <p>発現率 曝露群 9.17 7.12 8.04 対照群 12.65 12.34 12.34</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>患者数 曝露群 350 675 732 対照群 85 86 86</p> <p>発現率 曝露群 9.43 7.23 8.17 対照群 13.36 13.18 13.18</p>

アウトカム：ALT 増加 (CTCAE Grade 2 以上)

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 501 924 1016 対照群 151 152 152</p> <p>調整ハザード比 1.30 1.35 1.28 (95% CI) (0.44-3.82) (0.53-3.48) (0.50-3.26)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 358 688 746 対照群 97 98 98</p> <p>調整ハザード比 2.33 1.63 1.39 (95% CI) (0.22-24.61)(0.20-13.11)(0.18-11.00)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 350 675 732 対照群 85 86 86</p> <p>調整ハザード比 2.28 1.55 1.30 (95% CI) (0.22-24.04)(0.19-12.39)(0.16-10.31)</p>
発現率	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 501 924 1016 対照群 151 152 152</p> <p>発現率 曝露群 80.02 47.70 41.39 対照群 42.36 41.36 40.94</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 358 688 746 対照群 97 98 98</p> <p>発現率 曝露群 27.71 17.87 14.80 対照群 12.68 12.37 12.37</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 350 675 732 対照群 85 86 86</p> <p>発現率 曝露群 28.51 18.15 15.03 対照群 13.40 13.22 13.22</p>

アウトカム：ALT 増加 (CTCAE Grade 3 以上)

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 501 924 1016 対照群 151 152 152</p> <p>調整ハザード比 0.36 0.74 0.76 (95% CI) (0.07-1.72) (0.24-2.25) (0.26-2.25)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 358 688 746 対照群 97 98 98</p> <p>調整ハザード比 (95% CI) 算出不可 算出不可 算出不可</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 350 675 732 対照群 85 86 86</p> <p>調整ハザード比 (95% CI) 算出不可 算出不可 算出不可</p>
発現率	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 501 924 1016 対照群 151 152 152</p> <p>発現率 曝露群 18.18 20.89 19.90 対照群 33.55 32.76 32.44</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 358 688 746 対照群 97 98 98</p> <p>発現率 曝露群 9.17 5.34 5.36 対照群 12.65 12.34 12.34</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 350 675 732 対照群 85 86 86</p> <p>発現率 曝露群 9.43 5.42 5.44 対照群 13.36 13.18 13.18</p>

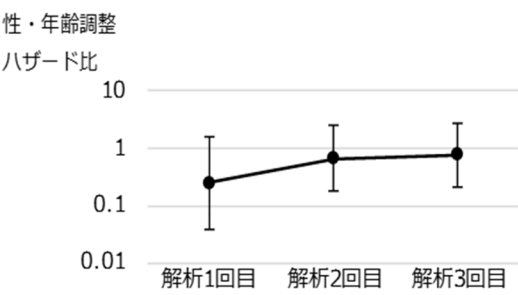


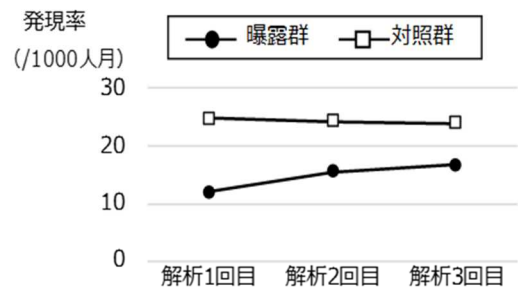
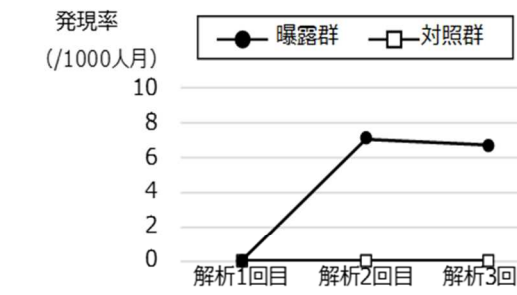
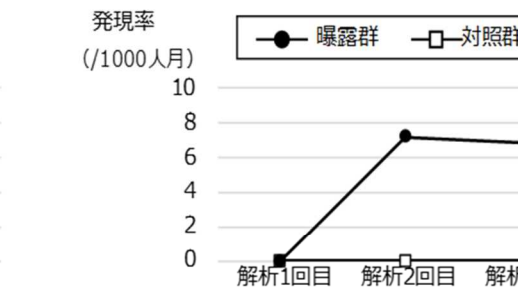
アウトカム：ALP 増加（CTCAE Grade 2 以上）

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比			
患者数 曝露群	501	358	350
患者数 対照群	151	97	85
患者数 曝露群	924	688	675
患者数 対照群	152	98	86
患者数 曝露群	1016	746	732
患者数 対照群	152	98	86
調整ハザード比	1.71	1.16	1.05
(95% CI)	(0.33-8.87)	(95% CI) 算出不可	(95% CI) 算出不可
	(0.40-7.59)	(0.14-9.65)	(0.13-8.77)
	(0.42-7.58)	(0.13-8.73)	(0.12-7.89)
発現率 (/1000人月)			
患者数 曝露群	501	358	350
患者数 対照群	151	97	85
患者数 曝露群	924	688	675
患者数 対照群	152	98	86
患者数 曝露群	1016	746	732
患者数 対照群	152	98	86
発現率 曝露群	36.13	18.29	18.81
発現率 対照群	16.50	12.78	13.50
	26.16	12.49	12.69
	16.12	12.46	13.32
	24.92	10.75	10.92
	15.96	12.46	13.32

アウトカム：ALP 増加（CTCAE Grade 3 以上）

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 501 924 1016 対照群 151 152 152</p> <p>調整ハザード比 (95% CI) 0.93 (0.05-17.71) 0.99 (0.11-8.70) 0.93 (0.11-7.91)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 358 688 746 対照群 97 98 98</p> <p>調整ハザード比 (95% CI) 算出不可 算出不可 算出不可</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 350 675 732 対照群 85 86 86</p> <p>調整ハザード比 (95% CI) 算出不可 算出不可 算出不可</p>
発現率	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 501 924 1016 対照群 151 152 152</p> <p>発現率 曝露群 6.00 6.46 5.91 対照群 8.18 8.00 7.92</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 358 688 746 対照群 97 98 98</p> <p>発現率 曝露群 0 5.33 5.35 対照群 12.66 12.35 12.35</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 350 675 732 対照群 85 86 86</p> <p>発現率 曝露群 0 5.41 5.43 対照群 13.37 13.19 13.19</p>

アウトカム：T-Bil 増加 (CTCAE Grade 2 以上)

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	 <p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>10 1 0.1 0.01</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 501 924 1016 対照群 151 152 152</p> <p>調整ハザード比 0.26 0.68 0.78 (95% CI) (0.04-1.65) (0.19-2.48) (0.22-2.70)</p>	 <p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>10 1 0.1</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 358 688 746 対照群 97 98 98</p> <p>調整ハザード比 (95% CI) 算出不可 算出不可 算出不可</p>	 <p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>10 1 0.1</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 350 675 732 対照群 85 86 86</p> <p>調整ハザード比 (95% CI) 算出不可 算出不可 算出不可</p>
発現率	 <p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>30 20 10 0</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 501 924 1016 対照群 151 152 152</p> <p>発現率 曝露群 12.00 15.56 16.83 対照群 24.88 24.30 24.07</p>	 <p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>10 8 6 4 2 0</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 358 688 746 対照群 97 98 98</p> <p>発現率 曝露群 0 7.11 6.70 対照群 0 0 0</p>	 <p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>10 8 6 4 2 0</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 350 675 732 対照群 85 86 86</p> <p>発現率 曝露群 0 7.22 6.80 対照群 0 0 0</p>

アウトカム : T-Bil 増加 (CTCAE Grade 3 以上)

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>患者数 曝露群 501 924 1016 対照群 151 152 152</p> <p>調整ハザード比 (95% CI) 0.20 (0.02-2.32) 0.16 (0.02-1.20) 0.26 (0.05-1.50)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>患者数 曝露群 358 688 746 対照群 97 98 98</p> <p>調整ハザード比 (95% CI) 算出不可 算出不可 算出不可</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>患者数 曝露群 350 675 732 対照群 85 86 86</p> <p>調整ハザード比 (95% CI) 算出不可 算出不可 算出不可</p>
発現率	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>患者数 曝露群 501 924 1016 対照群 151 152 152</p> <p>発現率 曝露群 6.00 2.58 3.94 対照群 16.50 16.12 15.97</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>患者数 曝露群 358 688 746 対照群 97 98 98</p> <p>発現率 曝露群 0 0 1.34 対照群 0 0 0</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>患者数 曝露群 350 675 732 対照群 85 86 86</p> <p>発現率 曝露群 0 0 1.36 対照群 0 0 0</p>

アウトカム：AST 又は ALT 増加及び T-Bil 増加 (Hy's Law の定義参考)

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 501 924 1016 対照群 151 152 152</p> <p>調整ハザード比 0.20 0.32 0.45 (95% CI) (0.02-2.34) (0.05-1.94) (0.09-2.38)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 358 688 746 対照群 97 98 98</p> <p>調整ハザード比 (95% CI) 算出不可 算出不可 算出不可</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 350 675 732 対照群 85 86 86</p> <p>調整ハザード比 (95% CI) 算出不可 算出不可 算出不可</p>
発現率	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 501 924 1016 対照群 151 152 152</p> <p>発現率 曝露群 6.00 3.88 4.92 対照群 16.50 16.12 15.97</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 358 688 746 対照群 97 98 98</p> <p>発現率 曝露群 0 3.55 5.35 対照群 0 0 0</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 350 675 732 対照群 85 86 86</p> <p>発現率 曝露群 0 3.61 5.44 対照群 0 0 0</p>

アウトカム：AST 及び ALT 増加 (CTCAE Grade 2 以上)

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 501 924 1016 対照群 151 152 152</p> <p>調整ハザード比 0.32 0.59 0.60 (95% CI) (0.07-1.41) (0.21-1.64) (0.22-1.63)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 358 688 746 対照群 97 98 98</p> <p>調整ハザード比 算出不可 1.32 1.15 (95% CI) 算出不可 (0.16-11.12) (0.14-9.48)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 350 675 732 対照群 85 86 86</p> <p>調整ハザード比 算出不可 1.22 1.06 (95% CI) 算出不可 (0.14-10.27) (0.13-8.68)</p>
発現率	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 501 924 1016 対照群 151 152 152</p> <p>発現率 曝露群 18.18 20.84 19.88 対照群 42.10 41.11 40.70</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 358 688 746 対照群 97 98 98</p> <p>発現率 曝露群 9.17 10.68 9.39 対照群 12.68 12.37 12.37</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 350 675 732 対照群 85 86 86</p> <p>発現率 曝露群 9.43 10.86 9.54 対照群 13.40 13.22 13.22</p>

アウトカム：AST 及び ALT 増加 (CTCAE Grade 3 以上)

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 501 924 1016 対照群 151 152 152</p> <p>調整ハザード比 1.00 0.85 0.82 (95% CI) (0.15-6.75) (0.18-4.04) (0.18-3.77)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 358 688 746 対照群 97 98 98</p> <p>調整ハザード比 (95% CI) 算出不可 算出不可 算出不可</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 350 675 732 対照群 85 86 86</p> <p>調整ハザード比 (95% CI) 算出不可 算出不可 算出不可</p>
発現率	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 501 924 1016 対照群 151 152 152</p> <p>発現率 曝露群 18.18 11.70 10.88 対照群 16.50 16.12 15.96</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 358 688 746 対照群 97 98 98</p> <p>発現率 曝露群 9.17 5.34 5.36 対照群 12.65 12.34 12.34</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 350 675 732 対照群 85 86 86</p> <p>発現率 曝露群 9.43 5.42 5.44 対照群 13.36 13.18 13.18</p>

アウトカム：ALP、T-Bil 及び γ -GTP 増加 (CTCAE Grade 2 以上)

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 501 924 1016 対照群 151 152 152</p> <p>調整ハザード比 (95% CI) 0.40 (0.02-7.18) 1.01 (0.12-8.92) 0.98 (0.12-8.30)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 358 688 746 対照群 97 98 98</p> <p>調整ハザード比 (95% CI) 算出不可 算出不可 算出不可</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 350 675 732 対照群 85 86 86</p> <p>調整ハザード比 (95% CI) 算出不可 算出不可 算出不可</p>
発現率	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 501 924 1016 対照群 151 152 152</p> <p>発現率 曝露群 6.00 6.47 5.91 対照群 8.18 8.00 7.92</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 358 688 746 対照群 97 98 98</p> <p>発現率 曝露群 0 3.55 4.01 対照群 0 0 0</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 350 675 732 対照群 85 86 86</p> <p>発現率 曝露群 0 3.61 4.08 対照群 0 0 0</p>

アウトカム：ALP、T-Bil 及び γ -GTP 増加 (CTCAE Grade 3 以上)

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	性・年齢調整 ハザード比	性・年齢調整 ハザード比	性・年齢調整 ハザード比
10	10	10	10
1	1	1	1
0.1	0.1	0.1	0.1
解析1回目 解析2回目 解析3回目	解析1回目 解析2回目 解析3回目	解析1回目 解析2回目 解析3回目	解析1回目 解析2回目 解析3回目
患者数 曝露群 501 924 1016 対照群 151 152 152	患者数 曝露群 358 688 746 対照群 97 98 98	患者数 曝露群 350 675 732 対照群 85 86 86	患者数 曝露群 350 675 732 対照群 85 86 86
調整ハザード比 (95% CI) 算出不可 算出不可 算出不可	調整ハザード比 (95% CI) 算出不可 算出不可 算出不可	調整ハザード比 (95% CI) 算出不可 算出不可 算出不可	調整ハザード比 (95% CI) 算出不可 算出不可 算出不可
発現率 (/1000人月)	発現率 (/1000人月)	発現率 (/1000人月)	発現率 (/1000人月)
● 曝露群 □ 対照群	● 曝露群 □ 対照群	● 曝露群 □ 対照群	● 曝露群 □ 対照群
10 8 6 4 2 0	10 8 6 4 2 0	10 8 6 4 2 0	10 8 6 4 2 0
解析1回目 解析2回目 解析3回目	解析1回目 解析2回目 解析3回目	解析1回目 解析2回目 解析3回目	解析1回目 解析2回目 解析3回目
患者数 曝露群 501 924 1016 対照群 151 152 152 発現率 曝露群 6.00 1.29 0.98 対照群 0 0 0	患者数 曝露群 358 688 746 対照群 97 98 98 発現率 曝露群 0 0 0 対照群 0 0 0	患者数 曝露群 350 675 732 対照群 85 86 86 発現率 曝露群 0 0 0 対照群 0 0 0	患者数 曝露群 350 675 732 対照群 85 86 86 発現率 曝露群 0 0 0 対照群 0 0 0

アウトカム：eGFR 低下 (60 未満)

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 501 924 1016 対照群 151 152 152</p> <p>調整ハザード比 0.86 0.83 0.78 (95% CI) (0.63-1.16) (0.63-1.10) (0.60-1.03)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 308 534 594 対照群 90 91 91</p> <p>調整ハザード比 0.89 0.73 0.70 (95% CI) (0.32-2.45) (0.32-1.66) (0.31-1.57)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 303 528 587 対照群 78 79 79</p> <p>調整ハザード比 1.22 0.94 0.91 (95% CI) (0.39-3.78) (0.37-2.42) (0.36-2.30)</p>
発現率	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 501 924 1016 対照群 151 152 152</p> <p>発現率 曝露群 1424.77 716.36 605.30 対照群 830.24 799.63 799.63</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 308 534 594 対照群 90 91 91</p> <p>発現率 曝露群 107.45 92.07 89.03 対照群 108.59 103.98 103.98</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 303 528 587 対照群 78 79 79</p> <p>発現率 曝露群 108.35 92.68 89.73 対照群 81.47 79.02 79.02</p>

アウトカム：eGFR 低下 (30 未満)

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>10 1 0.1</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 501 924 1016 対照群 151 152 152</p> <p>調整ハザード比 0.29 0.27 0.26 (95% CI) (0.15-0.55) (0.16-0.46) (0.15-0.44)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>10 1 0.1</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 308 534 594 対照群 90 91 91</p> <p>調整ハザード比 (95% CI) 算出不可 算出不可 算出不可</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>10 1 0.1</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 303 528 587 対照群 78 79 79</p> <p>調整ハザード比 (95% CI) 算出不可 算出不可 算出不可</p>
発現率	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>300 200 100 0</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 501 924 1016 対照群 151 152 152</p> <p>発現率 曝露群 117.35 52.02 43.80 対照群 211.84 206.17 203.84</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>10 8 6 4 2 0</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 308 534 594 対照群 90 91 91</p> <p>発現率 曝露群 0 0 0 対照群 0 0 0</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>10 8 6 4 2 0</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 303 528 587 対照群 78 79 79</p> <p>発現率 曝露群 0 0 0 対照群 0 0 0</p>

アウトカム：SCr 上昇（KDIGO 診療ガイドライン* 急性腎障害病期 1 参考）

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>10 1 0.1</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 501 924 1016 対照群 151 152 152</p> <p>調整ハザード比 0.50 0.34 0.32 (95% CI) (0.19-1.34) (0.17-0.69) (0.17-0.63)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>10 1 0.1</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 308 534 594 対照群 90 91 91</p> <p>調整ハザード比 算出不可 0.42 0.43 (95% CI) 算出不可 (0.11-1.65) (0.12-1.62)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>10 1 0.1 0.01</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 303 528 587 対照群 78 79 79</p> <p>調整ハザード比 算出不可 0.39 0.40 (95% CI) 算出不可 (0.10-1.51) (0.11-1.48)</p>
発現率	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>200 150 100 50 0</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 501 924 1016 対照群 151 152 152</p> <p>発現率 曝露群 42.51 30.01 27.84 対照群 103.59 110.31 109.19</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>50 40 30 20 10 0</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 308 534 594 対照群 90 91 91</p> <p>発現率 曝露群 28.62 17.52 16.95 対照群 29.37 42.79 42.79</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>50 40 30 20 10 0</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 303 528 587 対照群 78 79 79</p> <p>発現率 曝露群 28.85 17.63 17.08 対照群 31.30 46.19 46.19</p>

* 急性腎障害のための KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) 診療ガイドライン

アウトカム：SCr 上昇（KDIGO 診療ガイドライン* 急性腎障害病期 3 参考）

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 501 924 1016 対照群 151 152 152</p> <p>調整ハザード比 (95% CI) 0.07 (0.02-0.33) 0.08 (0.03-0.23) 0.07 (0.02-0.19)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 308 534 594 対照群 90 91 91</p> <p>調整ハザード比 (95% CI) 算出不可 算出不可 算出不可</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 303 528 587 対照群 78 79 79</p> <p>調整ハザード比 (95% CI) 算出不可 算出不可 算出不可</p>
発現率	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 501 924 1016 対照群 151 152 152</p> <p>発現率 曝露群 12.05 6.47 4.93 対照群 115.56 112.70 111.52</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 308 534 594 対照群 90 91 91</p> <p>発現率 曝露群 0 0 0 対照群 0 0 0</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 303 528 587 対照群 78 79 79</p> <p>発現率 曝露群 0 0 0 対照群 0 0 0</p>

* 急性腎障害のための KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) 診療ガイドライン

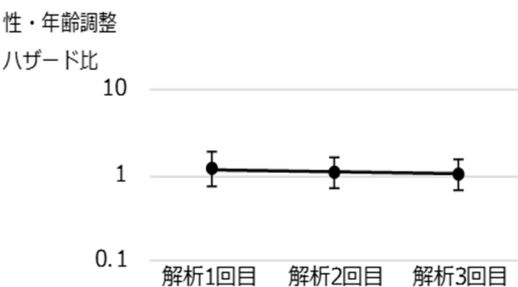
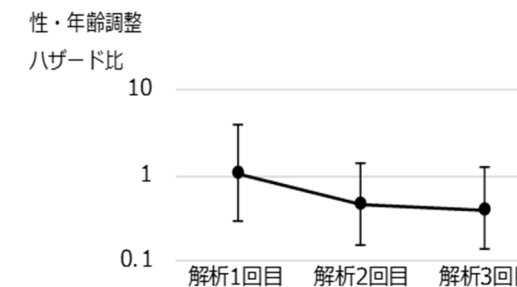
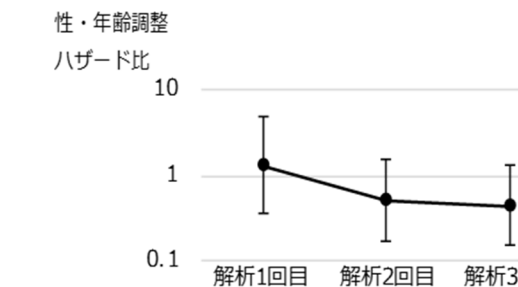
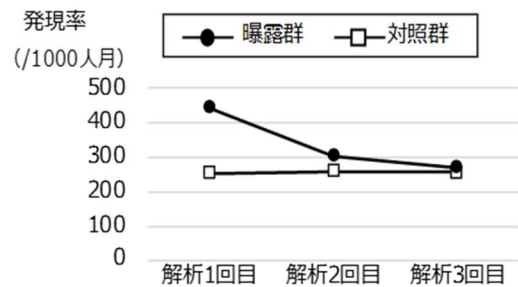
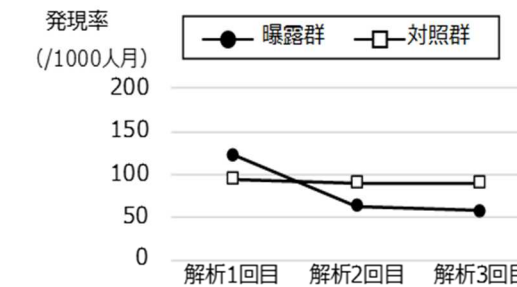
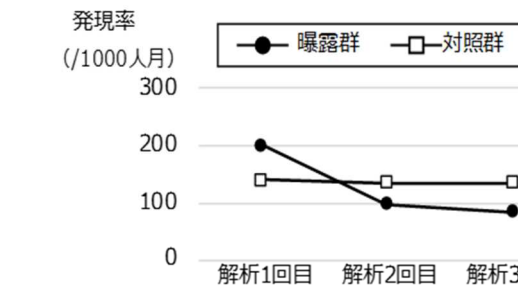
アウトカム：白血球減少（CTCAE Grade 2 以上）

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 501 924 1016 対照群 151 152 152</p> <p>調整ハザード比 1.11 0.95 0.89 (95% CI) (0.73-1.69) (0.66-1.37) (0.62-1.28)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 208 342 374 対照群 63 63 63</p> <p>調整ハザード比 0.66 0.34 0.27 (95% CI) (0.22-1.96) (0.14-0.84) (0.11-0.65)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 128 234 257 対照群 41 41 41</p> <p>調整ハザード比 1.10 0.42 0.31 (95% CI) (0.28-4.32) (0.13-1.33) (0.10-0.99)</p>
発現率	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 501 924 1016 対照群 151 152 152</p> <p>発現率 曝露群 573.11 326.90 281.47 対照群 343.51 347.16 342.90</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 208 342 374 対照群 63 63 63</p> <p>発現率 曝露群 123.86 71.03 58.04 対照群 176.08 168.30 168.30</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 128 234 257 対照群 41 41 41</p> <p>発現率 曝露群 149.82 74.55 60.16 対照群 141.73 137.42 137.42</p>

アウトカム：白血球減少（CTCAE Grade 3 以上）

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 501 924 1016 対照群 151 152 152</p> <p>調整ハザード比 4.73 3.27 3.26 (95% CI) (1.58-14.12) (1.33-8.09) (1.32-8.00)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 208 342 374 対照群 63 63 63</p> <p>調整ハザード比 2.13 0.74 0.56 (95% CI) (0.35-12.96) (0.16-3.47) (0.12-2.62)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 128 234 257 対照群 41 41 41</p> <p>調整ハザード比 1.62 0.53 0.37 (95% CI) (0.24-11.03) (0.10-2.67) (0.07-1.88)</p>
発現率	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 501 924 1016 対照群 151 152 152</p> <p>発現率 曝露群 183.28 133.46 124.32 対照群 33.44 41.15 40.75</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 208 342 374 対照群 63 63 63</p> <p>発現率 曝露群 60.88 36.88 30.05 対照群 45.50 43.67 43.67</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 128 234 257 対照群 41 41 41</p> <p>発現率 曝露群 73.64 39.69 31.76 対照群 66.10 64.21 64.21</p>

アウトカム：好中球減少（CTCAE Grade 2 以上）

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	 <p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>10 1 0.1</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 501 924 1016 対照群 151 152 152</p> <p>調整ハザード比 1.22 1.11 1.05 (95% CI) (0.76-1.97) (0.74-1.66) (0.70-1.58)</p>	 <p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>10 1 0.1</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 208 342 374 対照群 63 63 63</p> <p>調整ハザード比 1.09 0.47 0.41 (95% CI) (0.30-3.98) (0.15-1.44) (0.14-1.26)</p>	 <p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>10 1 0.1</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 128 234 257 対照群 41 41 41</p> <p>調整ハザード比 1.35 0.53 0.45 (95% CI) (0.38-4.84) (0.17-1.62) (0.15-1.36)</p>
発現率	 <p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>500 400 300 200 100 0</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 501 924 1016 対照群 151 152 152</p> <p>発現率 曝露群 444.78 305.42 271.33 対照群 256.11 261.14 258.11</p>	 <p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>200 150 100 50 0</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 208 342 374 対照群 63 63 63</p> <p>発現率 曝露群 122.86 63.41 58.06 対照群 94.89 90.93 90.93</p>	 <p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>300 200 100 0</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 128 234 257 対照群 41 41 41</p> <p>発現率 曝露群 200.91 99.11 85.49 対照群 140.59 136.34 136.34</p>

アウトカム：好中球減少（CTCAE Grade 3 以上）

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比			
患者数 曝露群	501	208	128
患者数 対照群	151	63	41
調整ハザード比 (95% CI)	2.42 (1.08-5.43)	2.38 (0.43-13.18)	2.93 (0.54-15.83)
患者数 曝露群	924	342	234
患者数 対照群	152	63	41
調整ハザード比 (95% CI)	1.90 (0.96-3.78)	0.63 (0.13-2.97)	0.76 (0.16-3.53)
患者数 曝露群	1016	374	257
患者数 対照群	152	63	41
調整ハザード比 (95% CI)	1.88 (0.95-3.71)	0.59 (0.13-2.74)	0.67 (0.15-3.07)
発現率 (/1000人月)			
患者数 曝露群	501	208	128
患者数 対照群	151	63	41
発現率 曝露群	228.71	91.63	149.33
発現率 対照群	68.67	45.50	66.10
患者数 曝露群	924	342	234
患者数 対照群	152	63	41
発現率 曝露群	162.12	40.50	62.85
発現率 対照群	76.03	43.67	64.21
患者数 曝露群	1016	374	257
患者数 対照群	152	63	41
発現率 曝露群	145.70	38.31	56.13
発現率 対照群	75.26	43.67	64.21

アウトカム：好中球減少（CTCAE Grade 4）

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 501 924 1016 対照群 151 152 152</p> <p>調整ハザード比 2.51 1.69 1.71 (95% CI) (0.78-8.12) (0.67-4.27) (0.68-4.28)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 208 342 374 対照群 63 63 63</p> <p>調整ハザード比 0.56 0.41 (95% CI) 算出不可 (0.06-5.53) (0.04-4.17)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 128 234 257 対照群 41 41 41</p> <p>調整ハザード比 0.68 0.47 (95% CI) 算出不可 (0.07-6.65) (0.05-4.63)</p>
発現率	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 501 924 1016 対照群 151 152 152</p> <p>発現率 曝露群 91.62 70.83 66.31 対照群 33.35 41.04 40.64</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 208 342 374 対照群 63 63 63</p> <p>発現率 曝露群 30.08 14.56 13.52 対照群 22.30 21.42 21.42</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 128 234 257 対照群 41 41 41</p> <p>発現率 曝露群 48.54 22.45 19.71 対照群 32.11 31.22 31.22</p>

アウトカム：好酸球増加

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 501 924 1016 対照群 151 152 152</p> <p>調整ハザード比 (95% CI) 0.39 (0.14-1.10) 0.39 (0.17-0.88) 0.36 (0.16-0.80)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 208 342 374 対照群 63 63 63</p> <p>調整ハザード比 (95% CI) 算出不可 算出不可 算出不可</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 128 234 257 対照群 41 41 41</p> <p>調整ハザード比 (95% CI) 算出不可 算出不可 算出不可</p>
発現率	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 501 924 1016 対照群 151 152 152</p> <p>発現率 曝露群 42.54 23.64 19.98 対照群 76.56 74.74 74.00</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 208 342 374 対照群 63 63 63</p> <p>発現率 曝露群 0 7.27 5.41 対照群 22.71 21.80 21.80</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 128 234 257 対照群 41 41 41</p> <p>発現率 曝露群 0 11.20 7.88 対照群 32.98 32.04 32.04</p>

アウトカム：リンパ球減少 (CTCAE Grade 2 以上)

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>10</p> <p>1</p> <p>0.1</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 501 924 1016 対照群 151 152 152</p> <p>調整ハザード比 0.76 0.70 0.67 (95% CI) (0.55-1.06) (0.53-0.94) (0.51-0.90)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>10</p> <p>1</p> <p>0.1</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 208 342 374 対照群 63 63 63</p> <p>調整ハザード比 0.65 0.37 0.33 (95% CI) (0.22-1.92) (0.15-0.90) (0.14-0.80)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>10</p> <p>1</p> <p>0.1</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 128 234 257 対照群 41 41 41</p> <p>調整ハザード比 0.79 0.40 0.33 (95% CI) (0.27-2.29) (0.16-0.97) (0.14-0.78)</p>
発現率	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>1000</p> <p>800</p> <p>600</p> <p>400</p> <p>200</p> <p>0</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 501 924 1016 対照群 151 152 152</p> <p>発現率 曝露群 965.75 479.53 410.11 対照群 733.43 728.66 719.89</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>200</p> <p>150</p> <p>100</p> <p>50</p> <p>0</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 208 342 374 対照群 63 63 63</p> <p>発現率 曝露群 140.48 82.29 69.21 対照群 178.00 170.04 170.04</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>300</p> <p>200</p> <p>100</p> <p>0</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 128 234 257 対照群 41 41 41</p> <p>発現率 曝露群 232.15 128.82 101.98 対照群 273.16 264.02 264.02</p>

アウトカム：リンパ球減少 (CTCAE Grade 3 以上)

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 501 924 1016 対照群 151 152 152</p> <p>調整ハザード比 0.58 0.62 0.61 (95% CI) (0.37-0.92) (0.42-0.90) (0.42-0.89)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 208 342 374 対照群 63 63 63</p> <p>調整ハザード比 0.41 0.22 0.19 (95% CI) (0.09-1.76) (0.07-0.68) (0.06-0.58)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 128 234 257 対照群 41 41 41</p> <p>調整ハザード比 0.51 0.25 0.20 (95% CI) (0.12-2.16) (0.08-0.76) (0.07-0.61)</p>
発現率	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 501 924 1016 対照群 151 152 152</p> <p>発現率 曝露群 348.05 213.15 195.53 対照群 349.73 353.32 348.91</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 208 342 374 対照群 63 63 63</p> <p>発現率 曝露群 60.91 40.48 32.75 対照群 120.12 115.03 115.03</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 128 234 257 対照群 41 41 41</p> <p>発現率 曝露群 99.06 62.78 47.94 対照群 179.04 173.53 173.53</p>

アウトカム：ヘモグロビン低下（CTCAE Grade 2 以上）

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 501 924 1016 対照群 151 152 152</p> <p>調整ハザード比 1.99 1.60 1.50 (95% CI) (1.19-3.32) (1.00-2.55) (0.94-2.38)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 186 331 370 対照群 90 90 90</p> <p>調整ハザード比 0.80 0.34 0.23 (95% CI) (0.07-9.54) (0.05-2.12) (0.04-1.45)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 181 325 363 対照群 78 78 78</p> <p>調整ハザード比 0.77 0.33 0.23 (95% CI) (0.06-9.07) (0.05-2.06) (0.04-1.41)</p>
発現率	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 501 924 1016 対照群 151 152 152</p> <p>発現率 曝露群 638.60 301.72 256.35 対照群 179.94 186.11 184.02</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 186 331 370 対照群 90 90 90</p> <p>発現率 曝露群 19.85 11.71 8.35 対照群 30.11 29.30 28.89</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 181 325 363 対照群 78 78 78</p> <p>発現率 曝露群 20.20 11.84 8.45 対照群 32.14 31.69 31.22</p>

アウトカム：ヘモグロビン低下（CTCAE Grade 3 以上）

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>10 1 0.1</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 501 924 1016 対照群 151 152 152</p> <p>調整ハザード比 1.39 1.18 1.23 (95% CI) (0.53-3.67) (0.53-2.64) (0.56-2.71)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>10 1 0.1</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 186 331 370 対照群 90 90 90</p> <p>調整ハザード比 (95% CI) 算出不可 算出不可 算出不可</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>10 1 0.1</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 181 325 363 対照群 78 78 78</p> <p>調整ハザード比 (95% CI) 算出不可 算出不可 算出不可</p>
発現率	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>200 150 100 50 0</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 501 924 1016 対照群 151 152 152</p> <p>発現率 曝露群 105.06 68.68 66.89 対照群 51.08 58.66 58.07</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>10 8 6 4 2 0</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 186 331 370 対照群 90 90 90</p> <p>発現率 曝露群 0 0 0 対照群 0 0 0</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>10 8 6 4 2 0</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 181 325 363 対照群 78 78 78</p> <p>発現率 曝露群 0 0 0 対照群 0 0 0</p>

アウトカム：血小板数減少（CTCAE Grade 2 以上）

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	<p>患者数 曝露群 501 924 1016 対照群 151 152 152</p> <p>調整ハザード比 (95% CI) (2.14-11.20) (1.24-5.27) (1.20-5.04)</p>	<p>患者数 曝露群 308 551 613 対照群 97 97 97</p> <p>調整ハザード比 (95% CI) 算出不可 算出不可 算出不可</p>	<p>患者数 曝露群 303 545 606 対照群 85 85 85</p> <p>調整ハザード比 (95% CI) 算出不可 算出不可 算出不可</p>
発現率	<p>患者数 曝露群 501 924 1016 対照群 151 152 152</p> <p>発現率 曝露群 358.40 166.91 148.93 対照群 59.66 67.12 66.44</p>	<p>患者数 曝露群 308 551 613 対照群 97 97 97</p> <p>発現率 曝露群 64.83 39.12 36.94 対照群 0 0 0</p>	<p>患者数 曝露群 303 545 606 対照群 85 85 85</p> <p>発現率 曝露群 65.43 39.38 37.22 対照群 0 0 0</p>

アウトカム：血小板数減少（CTCAE Grade 3 以上）

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 501 924 1016 対照群 151 152 152</p> <p>調整ハザード比 (95% CI) 2.91 (1.09-7.79) 2.07 (0.90-4.80) 2.09 (0.91-4.80)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 308 551 613 対照群 97 97 97</p> <p>調整ハザード比 (95% CI) 算出不可 算出不可 算出不可</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 303 545 606 対照群 85 85 85</p> <p>調整ハザード比 (95% CI) 算出不可 算出不可 算出不可</p>
発現率	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 501 924 1016 対照群 151 152 152</p> <p>発現率 曝露群 177.07 103.23 94.05 対照群 41.98 49.60 49.11</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 308 551 613 対照群 97 97 97</p> <p>発現率 曝露群 32.13 25.10 25.02 対照群 0 0 0</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 303 545 606 対照群 85 85 85</p> <p>発現率 曝露群 32.43 25.27 25.21 対照群 0 0 0</p>

アウトカム：SP-A 上昇

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	性・年齢調整 ハザード比	性・年齢調整 ハザード比	性・年齢調整 ハザード比
	患者数 曝露群 501 924 1016 対照群 151 152 152 調整ハザード比 (95% CI) 算出不可 (0.00-0.69) (0.01-0.68)	患者数 曝露群 485 895 370 対照群 142 143 90 調整ハザード比 (95% CI) 算出不可 算出不可 算出不可	患者数* 曝露群 0 0 0 対照群 <10 <10 <10 調整ハザード比 (95% CI) 算出不可 算出不可 算出不可
発現率	発現率 (/1000人月)	発現率 (/1000人月)	発現率 (/1000人月)
	患者数 曝露群 501 924 1016 対照群 151 152 152 発現率 曝露群 0 1.29 1.97 対照群 16.48 16.10 15.94	患者数 曝露群 485 895 985 対照群 142 143 143 発現率 曝露群 0 1.33 1.01 対照群 0 0 0	患者数* 曝露群 0 0 0 対照群 <10 <10 <10 発現率 曝露群 0 0 0 対照群 0 0 0

* MID-NET®の公表基準に基づき 10 例未満の集計値が特定できないようにマスクしている。

アウトカム：SP-D 上昇

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)																																																
性・年齢調整 ハザード比																																																			
	<table border="1"> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>501</td> <td>924</td> <td>1016</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>151</td> <td>152</td> <td>152</td> </tr> <tr> <td>調整ハザード比 (95% CI)</td> <td>0.37 (0.02-6.37)</td> <td>0.86 (0.10-7.59)</td> <td>0.77 (0.09-6.66)</td> </tr> </table>	患者数 曝露群	501	924	1016	対照群	151	152	152	調整ハザード比 (95% CI)	0.37 (0.02-6.37)	0.86 (0.10-7.59)	0.77 (0.09-6.66)	<table border="1"> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>485</td> <td>895</td> <td>985</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>142</td> <td>143</td> <td>143</td> </tr> <tr> <td>調整ハザード比 (95% CI)</td> <td>算出不可</td> <td>算出不可</td> <td>算出不可</td> </tr> </table>	患者数 曝露群	485	895	985	対照群	142	143	143	調整ハザード比 (95% CI)	算出不可	算出不可	算出不可	<table border="1"> <tr> <td>患者数* 曝露群</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td><10</td> <td><10</td> <td><10</td> </tr> <tr> <td>調整ハザード比 (95% CI)</td> <td>算出不可</td> <td>算出不可</td> <td>算出不可</td> </tr> </table>	患者数* 曝露群	0	0	0	対照群	<10	<10	<10	調整ハザード比 (95% CI)	算出不可	算出不可	算出不可												
	患者数 曝露群	501	924	1016																																															
対照群	151	152	152																																																
調整ハザード比 (95% CI)	0.37 (0.02-6.37)	0.86 (0.10-7.59)	0.77 (0.09-6.66)																																																
患者数 曝露群	485	895	985																																																
対照群	142	143	143																																																
調整ハザード比 (95% CI)	算出不可	算出不可	算出不可																																																
患者数* 曝露群	0	0	0																																																
対照群	<10	<10	<10																																																
調整ハザード比 (95% CI)	算出不可	算出不可	算出不可																																																
性・年齢調整 ハザード比																																																			
発現率 (/1000人月)																																																			
	<table border="1"> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>501</td> <td>924</td> <td>1016</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>151</td> <td>152</td> <td>152</td> </tr> <tr> <td>発現率 曝露群</td> <td>5.99</td> <td>6.48</td> <td>5.92</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>8.24</td> <td>8.05</td> <td>7.97</td> </tr> </table>	患者数 曝露群	501	924	1016	対照群	151	152	152	発現率 曝露群	5.99	6.48	5.92	対照群	8.24	8.05	7.97	<table border="1"> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>485</td> <td>895</td> <td>985</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>142</td> <td>143</td> <td>143</td> </tr> <tr> <td>発現率 曝露群</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </table>	患者数 曝露群	485	895	985	対照群	142	143	143	発現率 曝露群	0	0	0	対照群	0	0	0	<table border="1"> <tr> <td>患者数* 曝露群</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td><10</td> <td><10</td> <td><10</td> </tr> <tr> <td>発現率 曝露群</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </table>	患者数* 曝露群	0	0	0	対照群	<10	<10	<10	発現率 曝露群	0	0	0	対照群	0	0	0
	患者数 曝露群	501	924	1016																																															
対照群	151	152	152																																																
発現率 曝露群	5.99	6.48	5.92																																																
対照群	8.24	8.05	7.97																																																
患者数 曝露群	485	895	985																																																
対照群	142	143	143																																																
発現率 曝露群	0	0	0																																																
対照群	0	0	0																																																
患者数* 曝露群	0	0	0																																																
対照群	<10	<10	<10																																																
発現率 曝露群	0	0	0																																																
対照群	0	0	0																																																
発現率																																																			

* MID-NET®の公表基準に基づき 10 例未満の集計値が特定できないようにマスクしている。

アウトカム：KL-6 上昇

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 501 924 1016 対照群 151 152 152</p> <p>調整ハザード比 0.29 0.37 0.32 (95% CI) (0.11-0.81) (0.16-0.86) (0.14-0.74)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 485 895 985 対照群 142 143 143</p> <p>調整ハザード比 算出不可 0.43 0.33 (95% CI) 算出不可 (0.08-2.34) (0.06-1.81)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数* 曝露群 0 0 0 対照群 <10 <10 <10</p> <p>調整ハザード比 算出不可 算出不可 算出不可 (95% CI)</p>
発現率	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 501 924 1016 対照群 151 152 152</p> <p>発現率 曝露群 48.76 28.79 22.97 対照群 68.80 67.15 66.48</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 485 895 985 対照群 142 143 143</p> <p>発現率 曝露群 12.41 6.66 5.08 対照群 17.63 17.20 17.02</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数* 曝露群 0 0 0 対照群 <10 <10 <10</p> <p>発現率 曝露群 0 0 0 対照群 0 0 0</p>

* MID-NET®の公表基準に基づき 10 例未満の集計値が特定できないようにマスクしている。

アウトカム：SP-A、SP-D 又は KL-6 上昇

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>患者数 曝露群 501 924 1016 対照群 151 152 152</p> <p>調整ハザード比 0.25 0.33 0.28 (95% CI) (0.10-0.65) (0.15-0.70) (0.13-0.60)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>患者数 曝露群 485 895 985 対照群 142 143 143</p> <p>調整ハザード比 0.43 0.33 (95% CI) 算出不可 (0.08-2.34) (0.06-1.81)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>患者数* 曝露群 0 0 0 対照群 <10 <10 <10</p> <p>調整ハザード比 算出不可 算出不可 算出不可 (95% CI)</p>
発現率	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>患者数 曝露群 501 924 1016 対照群 151 152 152</p> <p>発現率 曝露群 54.88 31.47 25.01 対照群 86.79 84.69 83.83</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>患者数 曝露群 485 895 985 対照群 142 143 143</p> <p>発現率 曝露群 12.41 6.66 5.08 対照群 17.63 17.20 17.02</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>患者数* 曝露群 0 0 0 対照群 <10 <10 <10</p> <p>発現率 曝露群 0 0 0 対照群 0 0 0</p>

* MID-NET®の公表基準に基づき 10 例未満の集計値が特定できないようにマスクしている。

アウトカム：ナトリウム低下

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 501 924 1016 対照群 151 152 152</p> <p>調整ハザード比 0.20 0.20 0.19 (95% CI) (0.11-0.34) (0.13-0.30) (0.12-0.28)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 478 877 966 対照群 127 128 128</p> <p>調整ハザード比 0.18 0.15 0.16 (95% CI) (0.07-0.44) (0.08-0.28) (0.09-0.29)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 470 864 950 対照群 113 114 114</p> <p>調整ハザード比 0.18 0.15 0.16 (95% CI) (0.07-0.45) (0.08-0.28) (0.08-0.28)</p>
発現率	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 501 924 1016 対照群 151 152 152</p> <p>発現率 曝露群 130.10 72.58 63.54 対照群 450.03 451.40 451.40</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 478 877 966 対照群 127 128 128</p> <p>発現率 曝露群 44.30 31.50 31.41 対照群 205.04 211.76 211.76</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 470 864 950 対照群 113 114 114</p> <p>発現率 曝露群 44.70 31.82 31.82 対照群 206.31 215.87 215.87</p>

MID-NET®を用いた調査結果の概要
(2023年6月時点報告)

2023年6月28日

調査・研究の名称	MID-NET®を用いたチキサゲビマブ（遺伝子組換え）・シルガビマブ（遺伝子組換え）による臨床検査値異常のリスク評価（シグナル検出）②																
調査対象品目	チキサゲビマブ（遺伝子組換え）・シルガビマブ（遺伝子組換え）（以下、「エバシエルド」）																
調査目的	<p>エバシエルド処方後の臨床検査値異常の発現頻度をペラミビル水和物*1（以下、「ペラミビル」）処方後の臨床検査値異常の発現頻度と比較する。</p> <p>*1 ペラミビルの注意事項等情報において本調査で対象とする臨床検査値異常（アウトカム）に関連する副作用は2023年6月15日時点で下表のとおり注意喚起されている。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">アウトカムの系統</th> <th style="text-align: center;">アウトカムに関連する重大な副作用の注意喚起</th> <th style="text-align: center;">アウトカムに関連するその他の副作用の注意喚起</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">肝機能</td> <td>劇症肝炎、肝機能障害、黄疸</td> <td>AST 上昇、ALT 上昇、LDH 上昇、ALP 上昇、ビリルビン上昇、γ-GTP 上昇</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">腎機能</td> <td>急性腎障害</td> <td>蛋白尿、尿中β_2ミクログロブリン上昇、NAG 上昇、BUN 上昇</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">血液</td> <td>白血球減少、好中球減少、血小板減少</td> <td>好酸球増加、血小板減少</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">その他</td> <td>（アウトカムに関連する記載なし）</td> <td>（アウトカムに関連する記載なし）</td> </tr> </tbody> </table>		アウトカムの系統	アウトカムに関連する重大な副作用の注意喚起	アウトカムに関連するその他の副作用の注意喚起	肝機能	劇症肝炎、肝機能障害、黄疸	AST 上昇、ALT 上昇、LDH 上昇、ALP 上昇、ビリルビン上昇、 γ -GTP 上昇	腎機能	急性腎障害	蛋白尿、尿中 β_2 ミクログロブリン上昇、NAG 上昇、BUN 上昇	血液	白血球減少、好中球減少、血小板減少	好酸球増加、血小板減少	その他	（アウトカムに関連する記載なし）	（アウトカムに関連する記載なし）
アウトカムの系統	アウトカムに関連する重大な副作用の注意喚起	アウトカムに関連するその他の副作用の注意喚起															
肝機能	劇症肝炎、肝機能障害、黄疸	AST 上昇、ALT 上昇、LDH 上昇、ALP 上昇、ビリルビン上昇、 γ -GTP 上昇															
腎機能	急性腎障害	蛋白尿、尿中 β_2 ミクログロブリン上昇、NAG 上昇、BUN 上昇															
血液	白血球減少、好中球減少、血小板減少	好酸球増加、血小板減少															
その他	（アウトカムに関連する記載なし）	（アウトカムに関連する記載なし）															
データソース	MID-NET® (データ期間：2016年1月1日～2023年5月10日)																
調査方法の概略	<p>■ 調査対象集団</p> <p><全体集団></p> <p>データ期間中に曝露医薬品（エバシエルド）又は対照医薬品（ペラミビル）が新規処方*2された患者（ただし、初回処方日にエバシエルド及びペラミビルの両方が処方された患者は除く）を全体集団とした*3。初回処方日に処方された医薬品の種類に応じて、曝露群（エバシエルド群）と対照群（ペラミビル群）に分類した。</p> <p>*2 エバシエルド又はペラミビルの初回処方日前の90日間にエバシエルド又はペラミビルの処方記録がない場合に新規処方とした。</p> <p>*3 ベースライン検査値に関する条件がないため、ベースライン検査値においてアウトカムに該当する臨床検査値異常が既に認められている患者も含まれる。</p> <p><サブグループ1></p> <p>全体集団のうち、アウトカムに関連するベースライン検査値が基準範囲又は欠測の患者をサブグループ1とした。</p>																

	<p><サブグループ 2></p> <p>全体集団のうち、アウトカムに関連するベースライン検査値が基準範囲内の患者をサブグループ 2 とした。</p> <p>■ アウトカム</p> <p>肝機能、腎機能、血液及びその他の 4 系統に分類した各種臨床検査値異常</p> <p>■ 追跡期間</p> <p>追跡開始日：初回処方日</p> <p>追跡終了日：次のうち最も早い日</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 処方継続期間*3 の終了日 ・ アウトカムの発現日 ・ 他群に属する医薬品の処方日 ・ データ期間中の最後の診療記録日 <p>*3 1 つの処方期間（処方日+処方日数）とその後の処方日までの間隔が 30 日以内であれば、処方は継続しているとみなした。また、最終の処方期間に、さらに 30 日を加えた日を、処方継続期間の終了日とした。</p> <p>■ 解析項目</p> <p>全体集団、サブグループ 1 及びサブグループ 2 を対象に、以下の指標を算出した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 曝露群及び対照群における発現率 ・ 対照群に対する曝露群の性・年齢調整ハザード比 <p>本調査では、上記の解析を、以下のとおりデータ期間を拡大しながら繰り返し実施しており、本概要では 3 回目までの結果を含めている。なお、今後、MID-NET®の利活用期間の範囲内で更にデータ期間を拡大した解析を実施する予定である。</p> <p><データ期間></p> <p>1 回目：2016 年 1 月 1 日～2022 年 12 月 31 日</p> <p>2 回目：2016 年 1 月 1 日～2023 年 2 月 28 日</p> <p>3 回目：2016 年 1 月 1 日～2023 年 5 月 10 日</p> <p>■ 評価</p> <p>性・年齢調整ハザード比に関する 3 回目の解析結果並びに必要に応じて 1 回目から 3 回目までの性・年齢調整ハザード比及び発現率の推移を基に、対照医薬品であるペラミビルの注意事項等情報における、本調査で対象とする臨床検査値異常（アウトカム）に関連する情報の記載状況を踏まえて、曝露医薬品の安全性シグナルである可能性について考察した。</p>
調査結果の概略	2023 年 6 月 15 日時点で得られている 3 回目までの主な解析結果は、以下のとおりで

ある。なお、本概要では、ベースライン検査値が基準値範囲内であったことが確認できているコホートであるサブグループ 2 での結果を主として述べ、必要に応じて全体集団など他のコホートでの結果を記載している（図は、下部参照）。

■ 肝機能に関する結果

- 3 回目の解析における性・年齢調整ハザード比は図 1-1 のとおりであり、AST 又は ALT 増加及び T-Bil 増加（Hy's Law の定義参考：サブグループ 2）、ALP、T-Bil 及び γ -GTP 増加（CTCAE Grade 2 以上：全体集団）並びに ALP、T-Bil 及び γ -GTP 増加（CTCAE Grade 3 以上：全体集団）に関する性・年齢調整ハザード比の点推定値はそれぞれ 1.05、1.30 及び 1.10 であった（図 1-1）。
- AST 又は ALT 増加及び T-Bil 増加（Hy's Law の定義参考）について、サブグループ 2 での 2 回目と 3 回目で、ハザード比の点推定値の傾向は逆転しており一貫していなかったが（図 1-2）、発現率は曝露群で増加傾向が認められた。
- ALP、T-Bil 及び γ -GTP 増加（CTCAE Grade 2 以上及び CTCAE Grade 3 以上）について、サブグループ 2 で 1 回目から 3 回目にかけて、ALP、T-Bil 及び γ -GTP 増加（CTCAE Grade 2 以上）の発現率は曝露群で徐々に増加傾向であったが、ALP、T-Bil 及び γ -GTP 増加（CTCAE Grade 3 以上）の発現は曝露群で認められなかった（図 1-2）。

■ 腎機能に関する結果

- 3 回目のサブグループ 2 を対象とした解析において、いずれのアウトカムについても、性・年齢調整ハザード比（サブグループ 2 において推定値が得られなかったアウトカムについては、全体集団又はサブグループ 1 における性・年齢調整ハザード比）の点推定値は 0.90 を下回っていた（図 2-1）。

■ 血液に関する結果

<白血球関連の評価>

- 3 回目のサブグループ 2 を対象とした解析において、好中球減少（CTCAE Grade 2 以上）及びリンパ球減少（CTCAE Grade 2 以上）を除くいずれのアウトカム（サブグループ 2）についても性・年齢調整ハザード比の点推定値は 0.90 以上であった（図 3-1）。
- 白血球減少（CTCAE Grade 2 以上及び CTCAE Grade 3 以上）について、サブグループ 2 で 1 回目から 3 回目にかけて、ハザード比の点推定値は 1 に近づく方向で推移していたが、白血球減少（CTCAE Grade 3 以上）では、いずれの回においても 95%信頼区間の下限は 0.90 を超えていた（図 3-2）。
- 好中球減少（CTCAE Grade 3 以上及び CTCAE Grade 4）について、サブグループ 2 で 1 回目から 3 回目にかけて、ハザード比の点推定値は 1 に近づく方向で推移しており、95%信頼区間の幅は広く変化が認められなかった（図

3-2)

- 好酸球増加について、サブグループ 2 で 2 回目から 3 回目にかけて、ハザード比の点推定値は 1 に近づく方向で推移しており、95%信頼区間の幅は広く変化が認められなかった (図 3-2)。また、曝露群の発現率は、1 回目から 3 回目にかけて一貫して高い傾向は認められなかった (図 3-2)。
- リンパ球減少 (CTCAE Grade 3 以上) は、サブグループ 2 で 1 回目から 3 回目にかけて、ハザード比の点推定値は減少し、3 回目では 1.00 を下回っており傾向が異なった (図 3-2)。

<ヘモグロビンの評価>

- 3 回目のサブグループ 2 を対象とした解析において、いずれのアウトカムについても、性・年齢調整ハザード比 (サブグループ 2 において推定値が得られなかったアウトカムについては、全体集団又はサブグループ 1 における性・年齢調整ハザード比) の点推定値は 0.90 を下回っていた (図 3-1)。

<血小板の評価>

- 3 回目のサブグループ 2 を対象とした解析において、血小板数減少 (CTCAE Grade 2 以上) 及び血小板数減少 (CTCAE Grade 3 以上) に関する性・年齢調整ハザード比の点推定値はそれぞれ 2.02 及び 2.99 であった (図 3-1)。
- より重症な指標である血小板数減少 (CTCAE Grade 3 以上) は、サブグループ 2 で 2 回目から 3 回目にかけて、ハザード比の点推定値はいずれも 3 付近で推移しており、95%信頼区間の下限は 1.00 を超えていた (図 3-2)。なお、血小板数減少 (CTCAE Grade 2 以上) においても、血小板数減少 (CTCAE Grade 3 以上) の場合と同様に、ハザード比の点推定値は減少傾向ではあったが 2 付近で推移していた。(図 3-2)。

■ その他に関する結果

<間質性肺炎バイオマーカー及びナトリウムの評価>

- 3 回目のサブグループ 2 を対象とした解析において、いずれのアウトカムについても、性・年齢調整ハザード比 (サブグループ 2 において推定値が得られなかったアウトカムについては、全体集団又はサブグループ 1 における性・年齢調整ハザード比) の点推定値は 1.00 を下回っていた (図 4-1)。

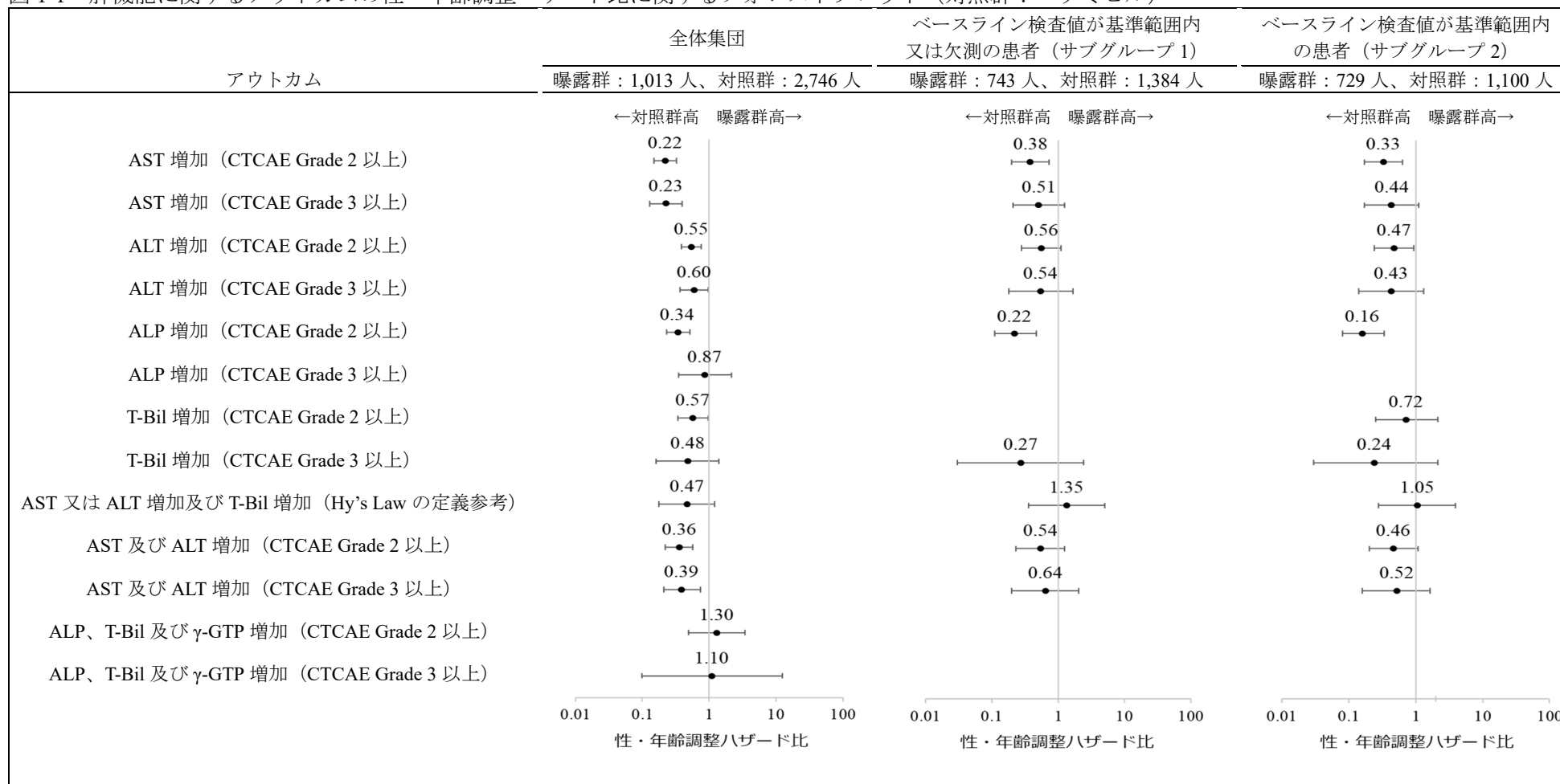
なお、1 回目から 3 回目までの、全体集団、サブグループ 1 及びサブグループ 2 を対象とした解析における、各アウトカムに関する性・年齢調整ハザード比及び発現率の推移については、別添に示す。

■ 結果を踏まえた考察

エバシエルド処方患者において、白血球減少及び血小板数減少に関する安全性シグナルが認められた。なお、本結果はモニタリング継続中の一時点の結果であり、白血球減少及び血小板数減少を含め本剤の安全性について引き続き検討が必要である。

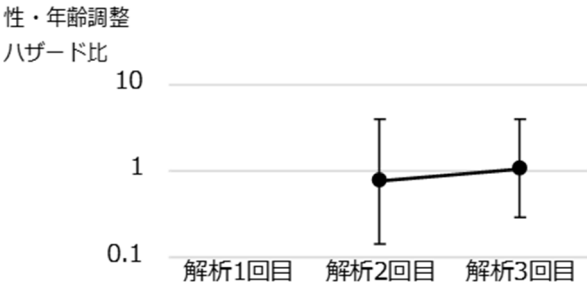
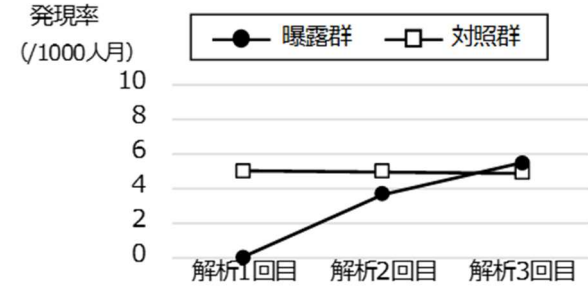

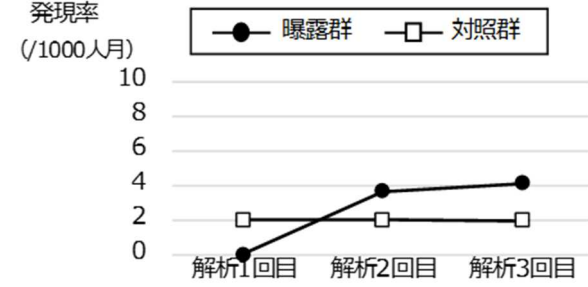
調査の留意事項	<ul style="list-style-type: none">• 本調査は、医薬品と関連する可能性がある事象（シグナル）を速やかに把握する目的で実施しており、患者背景を厳密に調整しておらず、探索的な調査であるため、シグナルが認められたことは、直ちにそれが医薬品の副作用であることを示すものではなく、また、シグナルが認められなかったことが医薬品の安全性を示すものでもない。• 本調査におけるアウトカムの発現率は、シグナルの有無を判定するための指標の一つであり、調査対象となった集団の特徴（性別、年齢、合併症、併用薬等）による影響を受けるとともに、本邦における新型コロナウイルス感染症の流行状況及び流行株等によっても集団の特徴は変化し得る。したがって、本調査におけるアウトカムの発現率は、本調査の対象集団とは異なる集団も含めた一般的な集団での発現率を必ずしも示すものではなく、曝露群又は対照群の一方の発現率のみから医薬品と有害事象の関連を検討することは困難である。
---------	--

図 1-1 肝機能に関するアウトカムの性・年齢調整ハザード比に関するフォレストプロット (対照群：ペラミビル)



※性・年齢調整ハザード比の推定値が得られなかった場合は、結果を記載していない。

図 1-2 サブグループ 2 における AST 又は ALT 増加及び T-Bil 増加 (Hy's Law の定義参考) 並びに ALP、T-Bil 及び γ -GTP 増加 (CTCAE Grade 2 以上及び CTCAE Grade 3 以上) に関する性・年齢調整ハザード比及び発現率の推移 (対照群: ペラミビル)

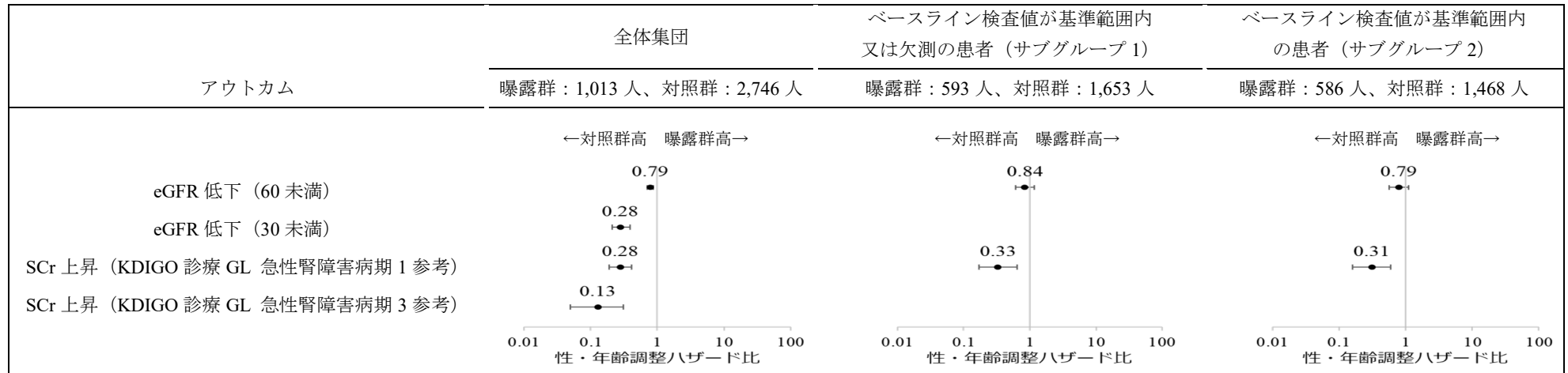
アウトカム	ペラミビルの注意事項等情報における、アウトカムに関連する副作用の記載	性・年齢調整ハザード比	発現率																																				
AST 又は ALT 増加及び T-Bil 増加 (Hy's Law の定義参考)	重大な副作用: 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸 その他の副作用: AST 上昇、ALT 上昇、LDH 上昇、ALP 上昇、ビリルビン上昇、 γ -GTP 上昇	 <table border="1" data-bbox="763 715 1348 874"> <thead> <tr> <th></th> <th>解析1回目</th> <th>解析2回目</th> <th>解析3回目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>348</td> <td>672</td> <td>729</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>1065</td> <td>1087</td> <td>1100</td> </tr> <tr> <td>調整ハザード比 (95% CI)</td> <td>算出不可</td> <td>0.76 (0.14-3.96)</td> <td>1.05 (0.28-3.96)</td> </tr> </tbody> </table>		解析1回目	解析2回目	解析3回目	患者数 曝露群	348	672	729	対照群	1065	1087	1100	調整ハザード比 (95% CI)	算出不可	0.76 (0.14-3.96)	1.05 (0.28-3.96)	 <table border="1" data-bbox="1388 715 1973 874"> <thead> <tr> <th></th> <th>解析1回目</th> <th>解析2回目</th> <th>解析3回目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>348</td> <td>672</td> <td>729</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>1065</td> <td>1087</td> <td>1100</td> </tr> <tr> <td>発現率 曝露群</td> <td>0</td> <td>3.62</td> <td>5.46</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>4.98</td> <td>4.94</td> <td>4.88</td> </tr> </tbody> </table>		解析1回目	解析2回目	解析3回目	患者数 曝露群	348	672	729	対照群	1065	1087	1100	発現率 曝露群	0	3.62	5.46	対照群	4.98	4.94	4.88
	解析1回目	解析2回目	解析3回目																																				
患者数 曝露群	348	672	729																																				
対照群	1065	1087	1100																																				
調整ハザード比 (95% CI)	算出不可	0.76 (0.14-3.96)	1.05 (0.28-3.96)																																				
	解析1回目	解析2回目	解析3回目																																				
患者数 曝露群	348	672	729																																				
対照群	1065	1087	1100																																				
発現率 曝露群	0	3.62	5.46																																				
対照群	4.98	4.94	4.88																																				
ALP、T-Bil 及び γ -GTP 増加 (CTCAE Grade 2 以上)	重大な副作用: 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸 その他の副作用: AST 上昇、ALT 上昇、LDH 上昇、ALP 上昇、ビリルビン上昇、 γ -GTP 上昇	 <table border="1" data-bbox="763 1201 1348 1345"> <thead> <tr> <th></th> <th>解析1回目</th> <th>解析2回目</th> <th>解析3回目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>348</td> <td>672</td> <td>729</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>1065</td> <td>1087</td> <td>1100</td> </tr> <tr> <td>調整ハザード比 (95% CI)</td> <td>算出不可</td> <td>算出不可</td> <td>算出不可</td> </tr> </tbody> </table>		解析1回目	解析2回目	解析3回目	患者数 曝露群	348	672	729	対照群	1065	1087	1100	調整ハザード比 (95% CI)	算出不可	算出不可	算出不可	 <table border="1" data-bbox="1388 1201 1973 1345"> <thead> <tr> <th></th> <th>解析1回目</th> <th>解析2回目</th> <th>解析3回目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>348</td> <td>672</td> <td>729</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>1065</td> <td>1087</td> <td>1100</td> </tr> <tr> <td>発現率 曝露群</td> <td>0</td> <td>3.62</td> <td>4.09</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>1.99</td> <td>1.97</td> <td>1.95</td> </tr> </tbody> </table>		解析1回目	解析2回目	解析3回目	患者数 曝露群	348	672	729	対照群	1065	1087	1100	発現率 曝露群	0	3.62	4.09	対照群	1.99	1.97	1.95
	解析1回目	解析2回目	解析3回目																																				
患者数 曝露群	348	672	729																																				
対照群	1065	1087	1100																																				
調整ハザード比 (95% CI)	算出不可	算出不可	算出不可																																				
	解析1回目	解析2回目	解析3回目																																				
患者数 曝露群	348	672	729																																				
対照群	1065	1087	1100																																				
発現率 曝露群	0	3.62	4.09																																				
対照群	1.99	1.97	1.95																																				

ALP、T-Bil 及び γ-GTP 増加 (CTCAE Grade 3 以上)	重大な副作用：劇症肝炎、 肝機能障害、黄疸 その他の副作用：AST 上 昇、ALT 上昇、LDH 上昇、 ALP 上昇、ビリルビン上 昇、γ-GTP 上昇	性・年齢調整 ハザード比			発現率 (/1000人月)				
		解析1回目	解析2回目	解析3回目	解析1回目	解析2回目	解析3回目		
		患者数 曝露群	348	672	729	患者数 曝露群	348	672	729
		対照群	1065	1087	1100	対照群	1065	1087	1100
		調整ハザード比 (95% CI)	算出不可	算出不可	算出不可	発現率 曝露群	0	0	0
						対照群	0.99	0.99	0.97

※3 回目のサブグループ 2 (サブグループ 2 において推定値が得られなかった場合は、全体集団又はサブグループ 1) を対象とした解析において、性・年齢調整ハザード比の点推定値が 0.90 以上のアウトカムに関するサブグループ 2 における性・年齢調整ハザード比及び発現率の推移を示している。

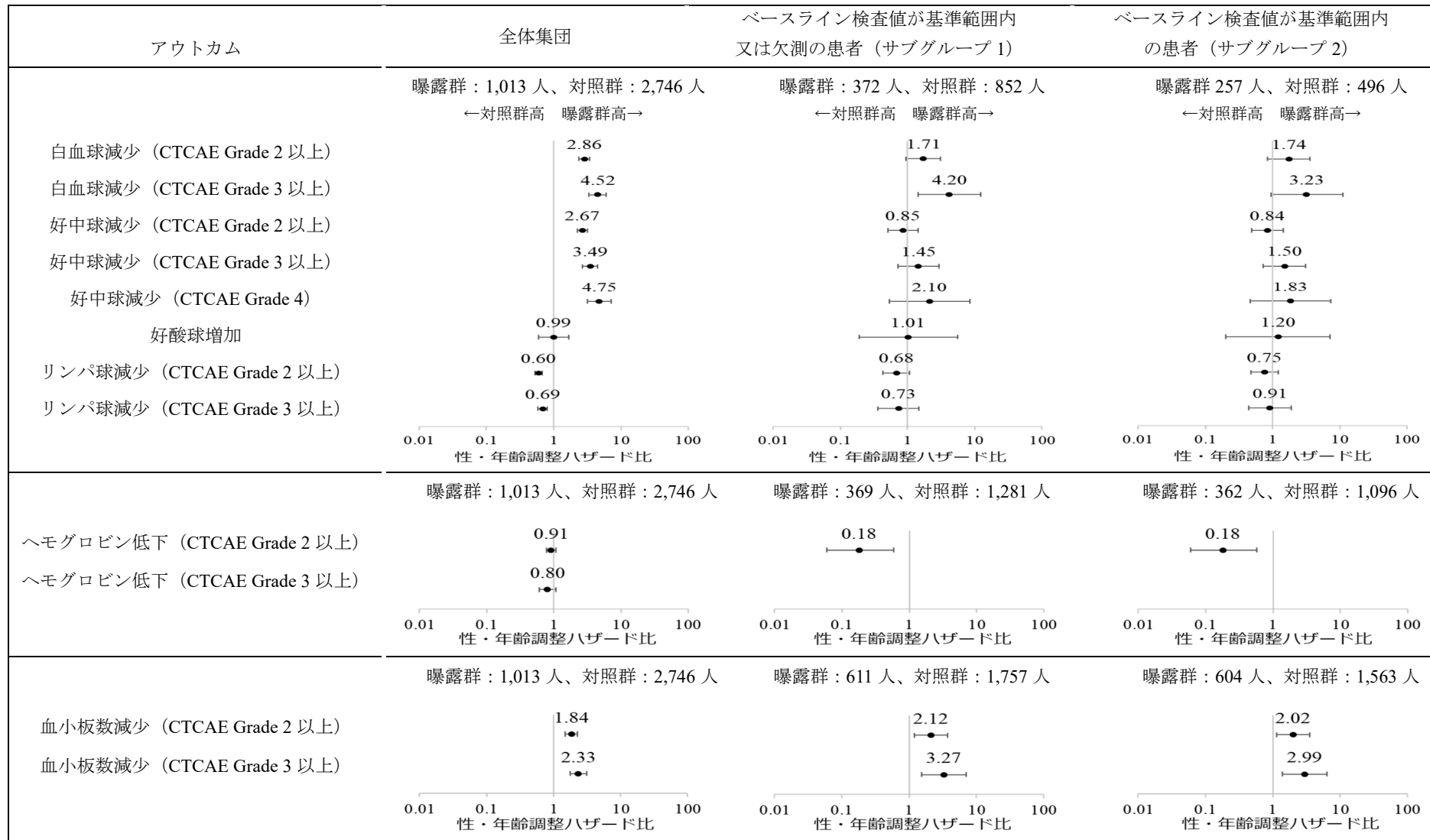
※性・年齢調整ハザード比の推定値が得られなかった場合は、結果を記載していない。

図 2-1 腎機能に関するアウトカムの性・年齢調整ハザード比に関するフォレストプロット (対照群：ペラミビル)



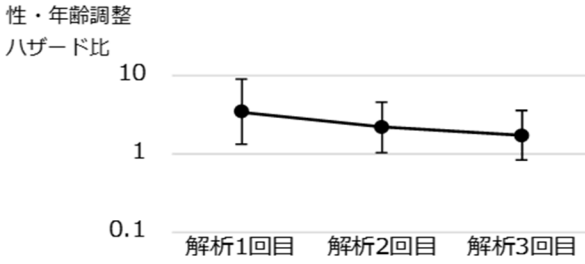
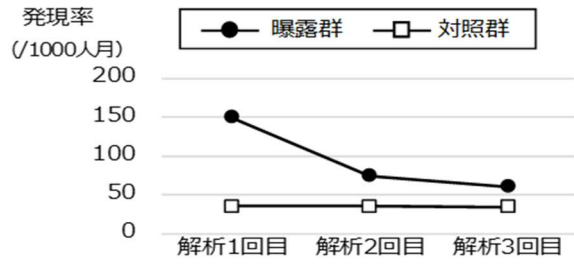
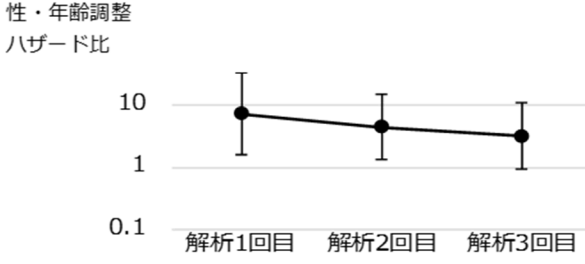
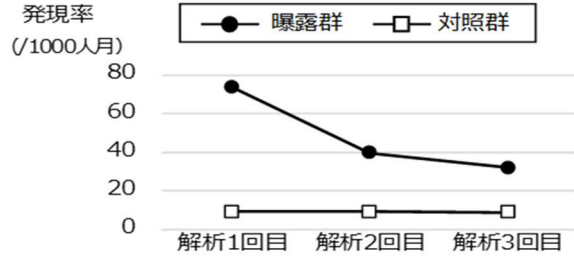
※性・年齢調整ハザード比の推定値が得られなかった場合は、結果を記載していない。

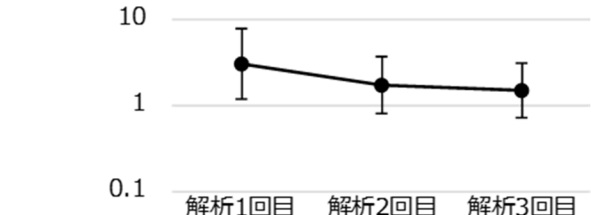
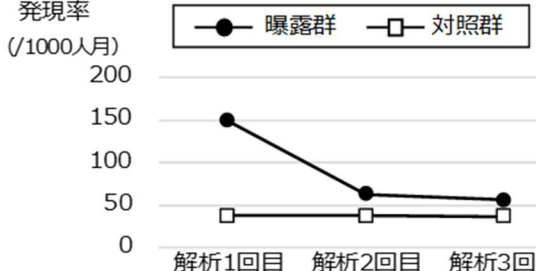
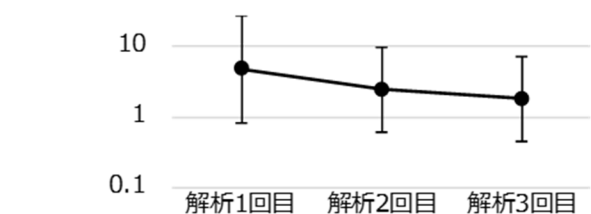
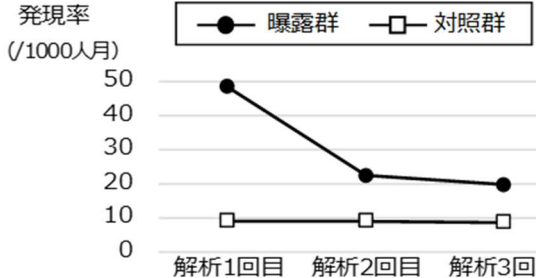
図 3-1 血液に関するアウトカムの性・年齢調整ハザード比に関するフォレストプロット（対照群：ペラミビル）

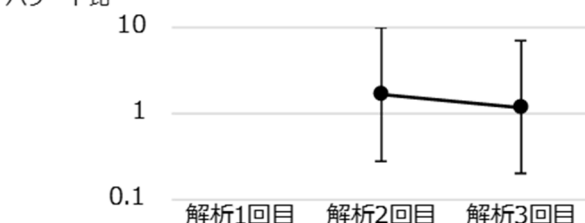
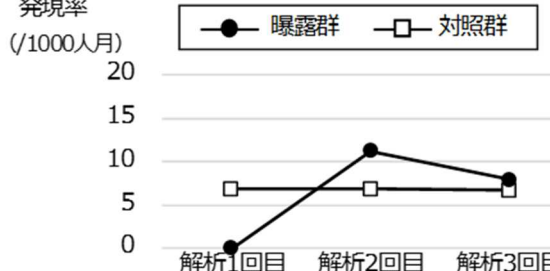
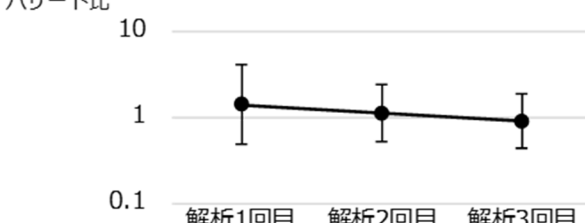
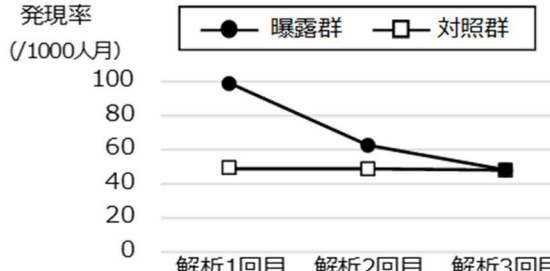


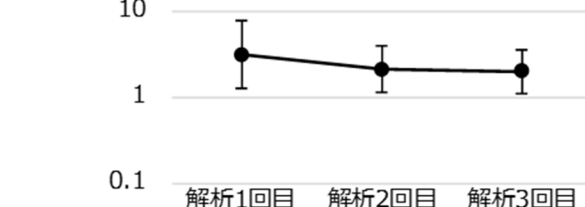
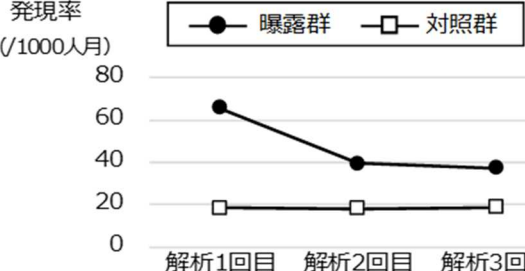
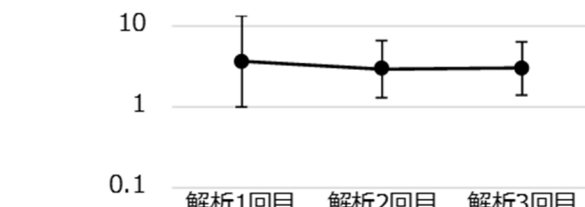
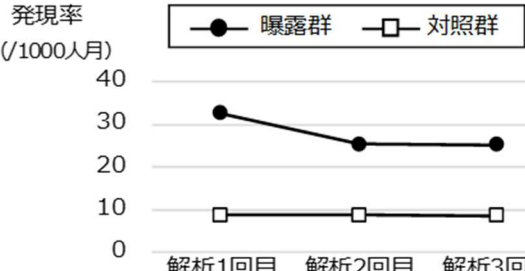
※性・年齢調整ハザード比の推定値が得られなかった場合は、結果を記載していない。

図 3-2 サブグループ 2 における白血球減少 (CTCAE Grade 2 以上及び CTCAE Grade 3 以上)、好中球減少 (CTCAE Grade 3 以上及び CTCAE Grade 4)、好酸球増加、リンパ球減少 (CTCAE Grade 3 以上) 並びに血小板数減少 (CTCAE Grade 2 以上及び CTCAE Grade 3 以上) に関する性・年齢調整ハザード比及び発現率の推移 (対照群：ペラミビル)

アウトカム	ペラミビルの注意事項等情報における、アウトカムに関連する副作用の記載	性・年齢調整ハザード比	発現率																																				
白血球減少 (CTCAE Grade 2 以上)	重大な副作用：白血球減少、好中球減少 その他の副作用：関連する記載なし	 <table border="1" data-bbox="772 766 1355 909"> <thead> <tr> <th></th> <th>解析1回目</th> <th>解析2回目</th> <th>解析3回目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>128</td> <td>234</td> <td>257</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>480</td> <td>489</td> <td>496</td> </tr> <tr> <td>調整ハザード比 (95% CI)</td> <td>3.48 (1.33-9.10)</td> <td>2.21 (1.05-4.65)</td> <td>1.74 (0.84-3.60)</td> </tr> </tbody> </table>		解析1回目	解析2回目	解析3回目	患者数 曝露群	128	234	257	対照群	480	489	496	調整ハザード比 (95% CI)	3.48 (1.33-9.10)	2.21 (1.05-4.65)	1.74 (0.84-3.60)	 <table border="1" data-bbox="1411 766 1982 909"> <thead> <tr> <th></th> <th>解析1回目</th> <th>解析2回目</th> <th>解析3回目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>128</td> <td>234</td> <td>257</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>480</td> <td>489</td> <td>496</td> </tr> <tr> <td>発現率 曝露群 (/1000人月)</td> <td>149.82</td> <td>74.55</td> <td>60.16</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>35.23</td> <td>34.94</td> <td>34.37</td> </tr> </tbody> </table>		解析1回目	解析2回目	解析3回目	患者数 曝露群	128	234	257	対照群	480	489	496	発現率 曝露群 (/1000人月)	149.82	74.55	60.16	対照群	35.23	34.94	34.37
	解析1回目	解析2回目	解析3回目																																				
患者数 曝露群	128	234	257																																				
対照群	480	489	496																																				
調整ハザード比 (95% CI)	3.48 (1.33-9.10)	2.21 (1.05-4.65)	1.74 (0.84-3.60)																																				
	解析1回目	解析2回目	解析3回目																																				
患者数 曝露群	128	234	257																																				
対照群	480	489	496																																				
発現率 曝露群 (/1000人月)	149.82	74.55	60.16																																				
対照群	35.23	34.94	34.37																																				
白血球減少 (CTCAE Grade 3 以上)	重大な副作用：白血球減少、好中球減少 その他の副作用：関連する記載なし	 <table border="1" data-bbox="772 1204 1355 1348"> <thead> <tr> <th></th> <th>解析1回目</th> <th>解析2回目</th> <th>解析3回目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>128</td> <td>234</td> <td>257</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>480</td> <td>489</td> <td>496</td> </tr> <tr> <td>調整ハザード比 (95% CI)</td> <td>7.28 (1.58-33.51)</td> <td>4.50 (1.32-15.36)</td> <td>3.23 (0.95-11.04)</td> </tr> </tbody> </table>		解析1回目	解析2回目	解析3回目	患者数 曝露群	128	234	257	対照群	480	489	496	調整ハザード比 (95% CI)	7.28 (1.58-33.51)	4.50 (1.32-15.36)	3.23 (0.95-11.04)	 <table border="1" data-bbox="1411 1204 1982 1348"> <thead> <tr> <th></th> <th>解析1回目</th> <th>解析2回目</th> <th>解析3回目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>128</td> <td>234</td> <td>257</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>480</td> <td>489</td> <td>496</td> </tr> <tr> <td>発現率 曝露群 (/1000人月)</td> <td>73.64</td> <td>39.69</td> <td>31.76</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>9.18</td> <td>9.11</td> <td>8.96</td> </tr> </tbody> </table>		解析1回目	解析2回目	解析3回目	患者数 曝露群	128	234	257	対照群	480	489	496	発現率 曝露群 (/1000人月)	73.64	39.69	31.76	対照群	9.18	9.11	8.96
	解析1回目	解析2回目	解析3回目																																				
患者数 曝露群	128	234	257																																				
対照群	480	489	496																																				
調整ハザード比 (95% CI)	7.28 (1.58-33.51)	4.50 (1.32-15.36)	3.23 (0.95-11.04)																																				
	解析1回目	解析2回目	解析3回目																																				
患者数 曝露群	128	234	257																																				
対照群	480	489	496																																				
発現率 曝露群 (/1000人月)	73.64	39.69	31.76																																				
対照群	9.18	9.11	8.96																																				

好中球減少 (CTCAE Grade 3以上)	重大な副作用：白血球減少、好中球減少 その他の副作用：関連する記載なし	<p>性・年齢調整 ハザード比</p>  <table border="1" data-bbox="772 502 1361 662"> <thead> <tr> <th></th> <th>解析1回目</th> <th>解析2回目</th> <th>解析3回目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>128</td> <td>234</td> <td>257</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>480</td> <td>489</td> <td>496</td> </tr> <tr> <td>調整ハザード比 (95% CI)</td> <td>3.08 (1.19-7.97)</td> <td>1.74 (0.81-3.76)</td> <td>1.50 (0.72-3.12)</td> </tr> </tbody> </table>		解析1回目	解析2回目	解析3回目	患者数 曝露群	128	234	257	対照群	480	489	496	調整ハザード比 (95% CI)	3.08 (1.19-7.97)	1.74 (0.81-3.76)	1.50 (0.72-3.12)	<p>発現率 (/1000人月)</p>  <table border="1" data-bbox="1415 502 1948 662"> <thead> <tr> <th></th> <th>解析1回目</th> <th>解析2回目</th> <th>解析3回目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>128</td> <td>234</td> <td>257</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>480</td> <td>489</td> <td>496</td> </tr> <tr> <td>発現率 曝露群</td> <td>149.33</td> <td>62.85</td> <td>56.13</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>37.60</td> <td>37.29</td> <td>36.69</td> </tr> </tbody> </table>		解析1回目	解析2回目	解析3回目	患者数 曝露群	128	234	257	対照群	480	489	496	発現率 曝露群	149.33	62.85	56.13	対照群	37.60	37.29	36.69
	解析1回目	解析2回目	解析3回目																																				
患者数 曝露群	128	234	257																																				
対照群	480	489	496																																				
調整ハザード比 (95% CI)	3.08 (1.19-7.97)	1.74 (0.81-3.76)	1.50 (0.72-3.12)																																				
	解析1回目	解析2回目	解析3回目																																				
患者数 曝露群	128	234	257																																				
対照群	480	489	496																																				
発現率 曝露群	149.33	62.85	56.13																																				
対照群	37.60	37.29	36.69																																				
好中球減少 (CTCAE Grade 4)	重大な副作用：白血球減少、好中球減少 その他の副作用：関連する記載なし	<p>性・年齢調整 ハザード比</p>  <table border="1" data-bbox="772 989 1361 1141"> <thead> <tr> <th></th> <th>解析1回目</th> <th>解析2回目</th> <th>解析3回目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>128</td> <td>234</td> <td>257</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>480</td> <td>489</td> <td>496</td> </tr> <tr> <td>調整ハザード比 (95% CI)</td> <td>4.80 (0.85-27.17)</td> <td>2.49 (0.62-9.99)</td> <td>1.83 (0.46-7.31)</td> </tr> </tbody> </table>		解析1回目	解析2回目	解析3回目	患者数 曝露群	128	234	257	対照群	480	489	496	調整ハザード比 (95% CI)	4.80 (0.85-27.17)	2.49 (0.62-9.99)	1.83 (0.46-7.31)	<p>発現率 (/1000人月)</p>  <table border="1" data-bbox="1415 989 1948 1141"> <thead> <tr> <th></th> <th>解析1回目</th> <th>解析2回目</th> <th>解析3回目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>128</td> <td>234</td> <td>257</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>480</td> <td>489</td> <td>496</td> </tr> <tr> <td>発現率 曝露群</td> <td>48.54</td> <td>22.45</td> <td>19.71</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>9.20</td> <td>9.13</td> <td>8.98</td> </tr> </tbody> </table>		解析1回目	解析2回目	解析3回目	患者数 曝露群	128	234	257	対照群	480	489	496	発現率 曝露群	48.54	22.45	19.71	対照群	9.20	9.13	8.98
	解析1回目	解析2回目	解析3回目																																				
患者数 曝露群	128	234	257																																				
対照群	480	489	496																																				
調整ハザード比 (95% CI)	4.80 (0.85-27.17)	2.49 (0.62-9.99)	1.83 (0.46-7.31)																																				
	解析1回目	解析2回目	解析3回目																																				
患者数 曝露群	128	234	257																																				
対照群	480	489	496																																				
発現率 曝露群	48.54	22.45	19.71																																				
対照群	9.20	9.13	8.98																																				

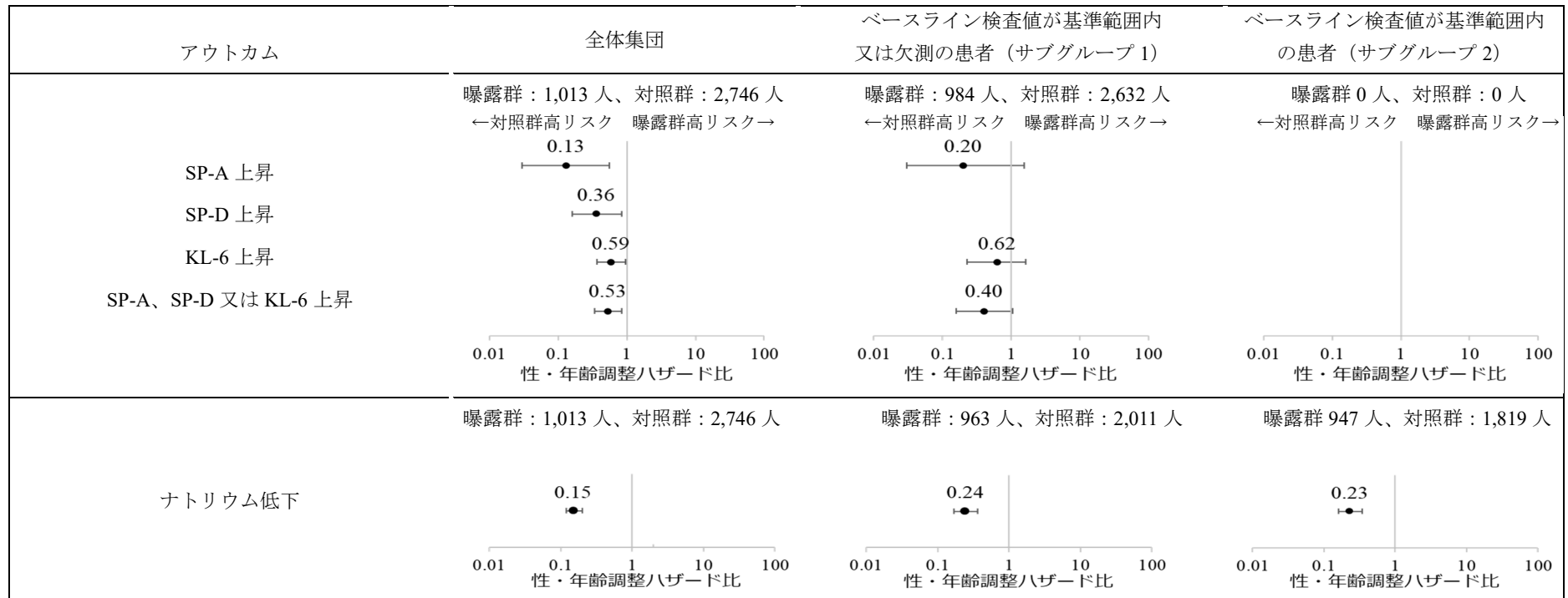
好酸球増加	重大な副作用：関連する記載なし その他の副作用：好酸球増加	<p>性・年齢調整 ハザード比</p>  <table border="1" data-bbox="772 502 1355 662"> <thead> <tr> <th></th> <th>解析1回目</th> <th>解析2回目</th> <th>解析3回目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>128</td> <td>234</td> <td>257</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>480</td> <td>489</td> <td>496</td> </tr> <tr> <td>調整ハザード比 (95% CI)</td> <td>算出不可</td> <td>1.71 (0.28-10.21)</td> <td>1.20 (0.20-7.19)</td> </tr> </tbody> </table>		解析1回目	解析2回目	解析3回目	患者数 曝露群	128	234	257	対照群	480	489	496	調整ハザード比 (95% CI)	算出不可	1.71 (0.28-10.21)	1.20 (0.20-7.19)	<p>発現率 (/1000人月)</p>  <table border="1" data-bbox="1413 502 1960 662"> <thead> <tr> <th></th> <th>解析1回目</th> <th>解析2回目</th> <th>解析3回目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>128</td> <td>234</td> <td>257</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>480</td> <td>489</td> <td>496</td> </tr> <tr> <td>発現率 曝露群</td> <td>0</td> <td>11.20</td> <td>7.88</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>6.86</td> <td>6.80</td> <td>6.69</td> </tr> </tbody> </table>		解析1回目	解析2回目	解析3回目	患者数 曝露群	128	234	257	対照群	480	489	496	発現率 曝露群	0	11.20	7.88	対照群	6.86	6.80	6.69
	解析1回目	解析2回目	解析3回目																																				
患者数 曝露群	128	234	257																																				
対照群	480	489	496																																				
調整ハザード比 (95% CI)	算出不可	1.71 (0.28-10.21)	1.20 (0.20-7.19)																																				
	解析1回目	解析2回目	解析3回目																																				
患者数 曝露群	128	234	257																																				
対照群	480	489	496																																				
発現率 曝露群	0	11.20	7.88																																				
対照群	6.86	6.80	6.69																																				
リンパ球減少 (CTCAE Grade 3以上)	重大な副作用：白血球減少 その他の副作用：関連する記載なし	<p>性・年齢調整 ハザード比</p>  <table border="1" data-bbox="772 981 1355 1141"> <thead> <tr> <th></th> <th>解析1回目</th> <th>解析2回目</th> <th>解析3回目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>128</td> <td>234</td> <td>257</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>480</td> <td>489</td> <td>496</td> </tr> <tr> <td>調整ハザード比 (95% CI)</td> <td>1.43 (0.49-4.21)</td> <td>1.13 (0.53-2.42)</td> <td>0.91 (0.44-1.90)</td> </tr> </tbody> </table>		解析1回目	解析2回目	解析3回目	患者数 曝露群	128	234	257	対照群	480	489	496	調整ハザード比 (95% CI)	1.43 (0.49-4.21)	1.13 (0.53-2.42)	0.91 (0.44-1.90)	<p>発現率 (/1000人月)</p>  <table border="1" data-bbox="1413 981 1960 1141"> <thead> <tr> <th></th> <th>解析1回目</th> <th>解析2回目</th> <th>解析3回目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>128</td> <td>234</td> <td>257</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>480</td> <td>489</td> <td>496</td> </tr> <tr> <td>発現率 曝露群</td> <td>99.06</td> <td>62.78</td> <td>47.94</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>49.34</td> <td>48.93</td> <td>48.14</td> </tr> </tbody> </table>		解析1回目	解析2回目	解析3回目	患者数 曝露群	128	234	257	対照群	480	489	496	発現率 曝露群	99.06	62.78	47.94	対照群	49.34	48.93	48.14
	解析1回目	解析2回目	解析3回目																																				
患者数 曝露群	128	234	257																																				
対照群	480	489	496																																				
調整ハザード比 (95% CI)	1.43 (0.49-4.21)	1.13 (0.53-2.42)	0.91 (0.44-1.90)																																				
	解析1回目	解析2回目	解析3回目																																				
患者数 曝露群	128	234	257																																				
対照群	480	489	496																																				
発現率 曝露群	99.06	62.78	47.94																																				
対照群	49.34	48.93	48.14																																				

血小板数減少 (CTCAE Grade 2以上)	重大な副作用：白血球減少 その他の副作用：関連する 記載なし	<p>性・年齢調整 ハザード比</p>  <table border="1" data-bbox="772 502 1355 662"> <thead> <tr> <th></th> <th>解析1回目</th> <th>解析2回目</th> <th>解析3回目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>301</td> <td>543</td> <td>604</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>1496</td> <td>1534</td> <td>1563</td> </tr> <tr> <td>調整ハザード比 (95% CI)</td> <td>3.17 (1.28-7.85)</td> <td>2.16 (1.17-4.01)</td> <td>2.02 (1.14-3.56)</td> </tr> </tbody> </table>		解析1回目	解析2回目	解析3回目	患者数 曝露群	301	543	604	対照群	1496	1534	1563	調整ハザード比 (95% CI)	3.17 (1.28-7.85)	2.16 (1.17-4.01)	2.02 (1.14-3.56)	<p>発現率 (/1000人月)</p>  <table border="1" data-bbox="1422 502 1944 662"> <thead> <tr> <th></th> <th>解析1回目</th> <th>解析2回目</th> <th>解析3回目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>301</td> <td>543</td> <td>604</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>1496</td> <td>1534</td> <td>1563</td> </tr> <tr> <td>発現率 曝露群</td> <td>65.81</td> <td>39.48</td> <td>37.35</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>18.41</td> <td>18.18</td> <td>18.58</td> </tr> </tbody> </table>		解析1回目	解析2回目	解析3回目	患者数 曝露群	301	543	604	対照群	1496	1534	1563	発現率 曝露群	65.81	39.48	37.35	対照群	18.41	18.18	18.58
	解析1回目	解析2回目	解析3回目																																				
患者数 曝露群	301	543	604																																				
対照群	1496	1534	1563																																				
調整ハザード比 (95% CI)	3.17 (1.28-7.85)	2.16 (1.17-4.01)	2.02 (1.14-3.56)																																				
	解析1回目	解析2回目	解析3回目																																				
患者数 曝露群	301	543	604																																				
対照群	1496	1534	1563																																				
発現率 曝露群	65.81	39.48	37.35																																				
対照群	18.41	18.18	18.58																																				
血小板数減少 (CTCAE Grade 3以上)	重大な副作用：白血球減少 その他の副作用：関連する 記載なし	<p>性・年齢調整 ハザード比</p>  <table border="1" data-bbox="772 981 1355 1141"> <thead> <tr> <th></th> <th>解析1回目</th> <th>解析2回目</th> <th>解析3回目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>301</td> <td>543</td> <td>604</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>1496</td> <td>1534</td> <td>1563</td> </tr> <tr> <td>調整ハザード比 (95% CI)</td> <td>3.64 (1.00-13.23)</td> <td>2.94 (1.30-6.67)</td> <td>2.99 (1.40-6.40)</td> </tr> </tbody> </table>		解析1回目	解析2回目	解析3回目	患者数 曝露群	301	543	604	対照群	1496	1534	1563	調整ハザード比 (95% CI)	3.64 (1.00-13.23)	2.94 (1.30-6.67)	2.99 (1.40-6.40)	<p>発現率 (/1000人月)</p>  <table border="1" data-bbox="1422 981 1944 1141"> <thead> <tr> <th></th> <th>解析1回目</th> <th>解析2回目</th> <th>解析3回目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>301</td> <td>543</td> <td>604</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>1496</td> <td>1534</td> <td>1563</td> </tr> <tr> <td>発現率 曝露群</td> <td>32.61</td> <td>25.34</td> <td>25.30</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>8.78</td> <td>8.67</td> <td>8.52</td> </tr> </tbody> </table>		解析1回目	解析2回目	解析3回目	患者数 曝露群	301	543	604	対照群	1496	1534	1563	発現率 曝露群	32.61	25.34	25.30	対照群	8.78	8.67	8.52
	解析1回目	解析2回目	解析3回目																																				
患者数 曝露群	301	543	604																																				
対照群	1496	1534	1563																																				
調整ハザード比 (95% CI)	3.64 (1.00-13.23)	2.94 (1.30-6.67)	2.99 (1.40-6.40)																																				
	解析1回目	解析2回目	解析3回目																																				
患者数 曝露群	301	543	604																																				
対照群	1496	1534	1563																																				
発現率 曝露群	32.61	25.34	25.30																																				
対照群	8.78	8.67	8.52																																				

※3回目のサブグループ2（サブグループ2において推定値が得られなかった場合は、全体集団又はサブグループ1）を対象とした解析において、白血球関連及び血小板に関するアウトカムについては性・年齢調整ハザード比の点推定値が0.90以上、ヘモグロビンに関するアウトカムについては性・年齢調整ハザード比の点推定値が1.50以上のアウトカムに関するサブグループ2における性・年齢調整ハザード比及び発現率の推移を示している。

※性・年齢調整ハザード比の推定値が得られなかった場合は、結果を記載していない。

図 4-1 その他に関するアウトカムの性・年齢調整ハザード比に関するフォレストプロット (対照群：ペラミビル)



※性・年齢調整ハザード比の推定値が得られなかった場合は、結果を記載していない。

別添

MID-NET®を用いた調査結果の概要
(2023年6月時点報告)

2023年6月28日

調査・研究の名称： MID-NET®を用いたチキサゲビマブ（遺伝子組換え）・シルガビマブ（遺伝子組換え）による臨床検査値異常のリスク評価（シグナル検出）②

調査対象品目： 曝露群：チキサゲビマブ（遺伝子組換え）・シルガビマブ（遺伝子組換え）、対照群：ペラミビル水和物

調査目的： チキサゲビマブ（遺伝子組換え）・シルガビマブ（遺伝子組換え）処方後の臨床検査値異常の発現頻度をペラミビル水和物処方後の臨床検査値異常の発現頻度と比較する。

データソース： MID-NET®

<データ期間>

1回目：2016年1月1日～2022年12月31日

2回目：2016年1月1日～2023年2月28日

3回目：2016年1月1日～2023年5月10日

性・年齢調整ハザード比及び発現率の推移

(曝露群：チキサゲビマブ (遺伝子組換え)・シルガビマブ (遺伝子組換え)、対照群：ペラミビル水和物)

アウトカム：AST 増加 (CTCAE Grade 2 以上)

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746</p> <p>調整ハザード比 0.14 0.20 0.22 (95% CI) (0.06-0.32) (0.13-0.31) (0.15-0.33)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 356 685 743 対照群 1340 1369 1384</p> <p>調整ハザード比 0.38 0.31 0.38 (95% CI) (0.09-1.57) (0.14-0.69) (0.20-0.73)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 348 672 729 対照群 1065 1087 1100</p> <p>調整ハザード比 0.35 0.28 0.33 (95% CI) (0.08-1.44) (0.12-0.61) (0.17-0.64)</p>
発現率	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746</p> <p>発現率 曝露群 36.53 27.50 28.01 対照群 137.98 139.88 140.97</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 356 685 743 対照群 1340 1369 1384</p> <p>発現率 曝露群 18.46 12.52 14.83 対照群 41.86 41.62 41.12</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 348 672 729 対照群 1065 1087 1100</p> <p>発現率 曝露群 18.99 12.72 15.07 対照群 50.37 49.89 49.29</p>

アウトカム：AST 増加 (CTCAE Grade 3 以上)

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746</p> <p>調整ハザード比 0.15 0.22 0.23 (95% CI) (0.05-0.47) (0.12-0.40) (0.13-0.40)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>患者数 曝露群 356 685 743 対照群 1340 1369 1384</p> <p>調整ハザード比 0.44 0.44 0.51 (95% CI) (0.06-3.26) (0.15-1.29) (0.21-1.26)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>患者数 曝露群 348 672 729 対照群 1065 1087 1100</p> <p>調整ハザード比 0.40 0.39 0.44 (95% CI) (0.05-3.00) (0.13-1.15) (0.17-1.10)</p>
発現率	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746</p> <p>発現率 曝露群 18.24 14.33 13.90 対照群 65.63 66.72 67.43</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>患者数 曝露群 356 685 743 対照群 1340 1369 1384</p> <p>発現率 曝露群 9.22 7.14 8.08 対照群 16.95 16.86 16.66</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>患者数 曝露群 348 672 729 対照群 1065 1087 1100</p> <p>発現率 曝露群 9.48 7.26 8.21 対照群 20.15 19.96 19.73</p>

アウトカム：ALT 増加（CTCAE Grade 2 以上）

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746</p> <p>調整ハザード比 0.60 0.60 0.55 (95% CI) (0.34-1.07) (0.42-0.86) (0.39-0.77)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>患者数 曝露群 356 685 743 対照群 1340 1369 1384</p> <p>調整ハザード比 0.92 0.68 0.56 (95% CI) (0.28-3.00) (0.34-1.38) (0.28-1.10)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>患者数 曝露群 348 672 729 対照群 1065 1087 1100</p> <p>調整ハザード比 0.81 0.58 0.47 (95% CI) (0.25-2.67) (0.29-1.19) (0.24-0.94)</p>
発現率	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746</p> <p>発現率 曝露群 80.28 47.82 41.52 対照群 76.83 77.80 79.19</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>患者数 曝露群 356 685 743 対照群 1340 1369 1384</p> <p>発現率 曝露群 27.85 17.93 14.86 対照群 27.61 27.46 27.95</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>患者数 曝露群 348 672 729 対照群 1065 1087 1100</p> <p>発現率 曝露群 28.65 18.22 15.10 対照群 33.50 33.19 33.81</p>

アウトカム：ALT 増加 (CTCAE Grade 3 以上)

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)																																																
性・年齢調整 ハザード比	<p>性・年齢調整 ハザード比</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p>																																																
	<table border="1"> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>499</td> <td>921</td> <td>1013</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>2639</td> <td>2707</td> <td>2746</td> </tr> <tr> <td>調整ハザード比</td> <td>0.31</td> <td>0.58</td> <td>0.60</td> </tr> <tr> <td>(95% CI)</td> <td>(0.10-0.97)</td> <td>(0.34-0.99)</td> <td>(0.37-0.97)</td> </tr> </table>	患者数 曝露群	499	921	1013	対照群	2639	2707	2746	調整ハザード比	0.31	0.58	0.60	(95% CI)	(0.10-0.97)	(0.34-0.99)	(0.37-0.97)	<table border="1"> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>356</td> <td>685</td> <td>743</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>1340</td> <td>1369</td> <td>1384</td> </tr> <tr> <td>調整ハザード比</td> <td>0.74</td> <td>0.53</td> <td>0.54</td> </tr> <tr> <td>(95% CI)</td> <td>(0.10-5.70)</td> <td>(0.15-1.85)</td> <td>(0.18-1.67)</td> </tr> </table>	患者数 曝露群	356	685	743	対照群	1340	1369	1384	調整ハザード比	0.74	0.53	0.54	(95% CI)	(0.10-5.70)	(0.15-1.85)	(0.18-1.67)	<table border="1"> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>348</td> <td>672</td> <td>729</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>1065</td> <td>1087</td> <td>1100</td> </tr> <tr> <td>調整ハザード比</td> <td>0.62</td> <td>0.42</td> <td>0.43</td> </tr> <tr> <td>(95% CI)</td> <td>(0.08-4.77)</td> <td>(0.12-1.49)</td> <td>(0.14-1.33)</td> </tr> </table>	患者数 曝露群	348	672	729	対照群	1065	1087	1100	調整ハザード比	0.62	0.42	0.43	(95% CI)	(0.08-4.77)	(0.12-1.49)	(0.14-1.33)
	患者数 曝露群	499	921	1013																																															
	対照群	2639	2707	2746																																															
調整ハザード比	0.31	0.58	0.60																																																
(95% CI)	(0.10-0.97)	(0.34-0.99)	(0.37-0.97)																																																
患者数 曝露群	356	685	743																																																
対照群	1340	1369	1384																																																
調整ハザード比	0.74	0.53	0.54																																																
(95% CI)	(0.10-5.70)	(0.15-1.85)	(0.18-1.67)																																																
患者数 曝露群	348	672	729																																																
対照群	1065	1087	1100																																																
調整ハザード比	0.62	0.42	0.43																																																
(95% CI)	(0.08-4.77)	(0.12-1.49)	(0.14-1.33)																																																
<p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p>	<p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p>	<p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p>																																																	
<p>患者数 曝露群 対照群</p> <p>調整ハザード比 (95% CI)</p>	<p>患者数 曝露群 対照群</p> <p>調整ハザード比 (95% CI)</p>	<p>患者数 曝露群 対照群</p> <p>調整ハザード比 (95% CI)</p>																																																	
発現率	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p>																																																
	<table border="1"> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>499</td> <td>921</td> <td>1013</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>2639</td> <td>2707</td> <td>2746</td> </tr> <tr> <td>発現率 曝露群</td> <td>18.24</td> <td>20.95</td> <td>19.97</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>34.13</td> <td>35.48</td> <td>35.36</td> </tr> </table>	患者数 曝露群	499	921	1013	対照群	2639	2707	2746	発現率 曝露群	18.24	20.95	19.97	対照群	34.13	35.48	35.36	<table border="1"> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>356</td> <td>685</td> <td>743</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>1340</td> <td>1369</td> <td>1384</td> </tr> <tr> <td>発現率 曝露群</td> <td>9.21</td> <td>5.36</td> <td>5.38</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>10.45</td> <td>10.39</td> <td>10.27</td> </tr> </table>	患者数 曝露群	356	685	743	対照群	1340	1369	1384	発現率 曝露群	9.21	5.36	5.38	対照群	10.45	10.39	10.27	<table border="1"> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>348</td> <td>672</td> <td>729</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>1065</td> <td>1087</td> <td>1100</td> </tr> <tr> <td>発現率 曝露群</td> <td>9.48</td> <td>5.44</td> <td>5.47</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>13.04</td> <td>12.92</td> <td>12.76</td> </tr> </table>	患者数 曝露群	348	672	729	対照群	1065	1087	1100	発現率 曝露群	9.48	5.44	5.47	対照群	13.04	12.92	12.76
	患者数 曝露群	499	921	1013																																															
	対照群	2639	2707	2746																																															
発現率 曝露群	18.24	20.95	19.97																																																
対照群	34.13	35.48	35.36																																																
患者数 曝露群	356	685	743																																																
対照群	1340	1369	1384																																																
発現率 曝露群	9.21	5.36	5.38																																																
対照群	10.45	10.39	10.27																																																
患者数 曝露群	348	672	729																																																
対照群	1065	1087	1100																																																
発現率 曝露群	9.48	5.44	5.47																																																
対照群	13.04	12.92	12.76																																																
<p>患者数 曝露群 対照群</p> <p>発現率 曝露群 対照群</p>	<p>患者数 曝露群 対照群</p> <p>発現率 曝露群 対照群</p>	<p>患者数 曝露群 対照群</p> <p>発現率 曝露群 対照群</p>																																																	
<p>患者数 曝露群 対照群</p> <p>発現率 曝露群 対照群</p>	<p>患者数 曝露群 対照群</p> <p>発現率 曝露群 対照群</p>	<p>患者数 曝露群 対照群</p> <p>発現率 曝露群 対照群</p>																																																	

アウトカム：ALP 増加（CTCAE Grade 2 以上）

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746</p> <p>調整ハザード比 0.22 0.33 0.34 (95% CI) (0.10-0.50) (0.21-0.52) (0.23-0.52)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>患者数 曝露群 356 685 743 対照群 1340 1369 1384</p> <p>調整ハザード比 0.16 0.23 0.22 (95% CI) (0.04-0.65) (0.10-0.50) (0.11-0.47)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>患者数 曝露群 348 672 729 対照群 1065 1087 1100</p> <p>調整ハザード比 0.12 0.17 0.16 (95% CI) (0.03-0.48) (0.08-0.37) (0.08-0.34)</p>
発現率	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746</p> <p>発現率 曝露群 36.24 26.22 25.00 対照群 69.90 73.63 75.21</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>患者数 曝露群 356 685 743 対照群 1340 1369 1384</p> <p>発現率 曝露群 18.38 12.54 10.79 対照群 43.72 46.83 47.16</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>患者数 曝露群 348 672 729 対照群 1065 1087 1100</p> <p>発現率 曝露群 18.91 12.74 10.97 対照群 50.62 53.32 53.79</p>

アウトカム：ALP 増加（CTCAE Grade 3 以上）

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)																																																
性・年齢調整 ハザード比	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <table border="1"> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>499</td> <td>921</td> <td>1013</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>2639</td> <td>2707</td> <td>2746</td> </tr> <tr> <td>調整ハザード比 (95% CI)</td> <td>0.45 (0.06-3.44)</td> <td>0.87 (0.32-2.34)</td> <td>0.87 (0.35-2.20)</td> </tr> </table>	患者数 曝露群	499	921	1013	対照群	2639	2707	2746	調整ハザード比 (95% CI)	0.45 (0.06-3.44)	0.87 (0.32-2.34)	0.87 (0.35-2.20)	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <table border="1"> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>356</td> <td>685</td> <td>743</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>1340</td> <td>1369</td> <td>1384</td> </tr> <tr> <td>調整ハザード比 (95% CI)</td> <td>算出不可</td> <td>算出不可</td> <td>算出不可</td> </tr> </table>	患者数 曝露群	356	685	743	対照群	1340	1369	1384	調整ハザード比 (95% CI)	算出不可	算出不可	算出不可	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <table border="1"> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>348</td> <td>672</td> <td>729</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>1065</td> <td>1087</td> <td>1100</td> </tr> <tr> <td>調整ハザード比 (95% CI)</td> <td>算出不可</td> <td>算出不可</td> <td>算出不可</td> </tr> </table>	患者数 曝露群	348	672	729	対照群	1065	1087	1100	調整ハザード比 (95% CI)	算出不可	算出不可	算出不可												
患者数 曝露群	499	921	1013																																																
対照群	2639	2707	2746																																																
調整ハザード比 (95% CI)	0.45 (0.06-3.44)	0.87 (0.32-2.34)	0.87 (0.35-2.20)																																																
患者数 曝露群	356	685	743																																																
対照群	1340	1369	1384																																																
調整ハザード比 (95% CI)	算出不可	算出不可	算出不可																																																
患者数 曝露群	348	672	729																																																
対照群	1065	1087	1100																																																
調整ハザード比 (95% CI)	算出不可	算出不可	算出不可																																																
発現率	<p>発現率 (/1000人月)</p> <table border="1"> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>499</td> <td>921</td> <td>1013</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>2639</td> <td>2707</td> <td>2746</td> </tr> <tr> <td>発現率 曝露群</td> <td>6.02</td> <td>6.48</td> <td>5.93</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>6.62</td> <td>7.38</td> <td>7.27</td> </tr> </table>	患者数 曝露群	499	921	1013	対照群	2639	2707	2746	発現率 曝露群	6.02	6.48	5.93	対照群	6.62	7.38	7.27	<p>発現率 (/1000人月)</p> <table border="1"> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>356</td> <td>685</td> <td>743</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>1340</td> <td>1369</td> <td>1384</td> </tr> <tr> <td>発現率 曝露群</td> <td>0</td> <td>5.34</td> <td>5.37</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>3.20</td> <td>3.18</td> <td>3.15</td> </tr> </table>	患者数 曝露群	356	685	743	対照群	1340	1369	1384	発現率 曝露群	0	5.34	5.37	対照群	3.20	3.18	3.15	<p>発現率 (/1000人月)</p> <table border="1"> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>348</td> <td>672</td> <td>729</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>1065</td> <td>1087</td> <td>1100</td> </tr> <tr> <td>発現率 曝露群</td> <td>0</td> <td>5.43</td> <td>5.46</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>3.99</td> <td>3.95</td> <td>3.91</td> </tr> </table>	患者数 曝露群	348	672	729	対照群	1065	1087	1100	発現率 曝露群	0	5.43	5.46	対照群	3.99	3.95	3.91
患者数 曝露群	499	921	1013																																																
対照群	2639	2707	2746																																																
発現率 曝露群	6.02	6.48	5.93																																																
対照群	6.62	7.38	7.27																																																
患者数 曝露群	356	685	743																																																
対照群	1340	1369	1384																																																
発現率 曝露群	0	5.34	5.37																																																
対照群	3.20	3.18	3.15																																																
患者数 曝露群	348	672	729																																																
対照群	1065	1087	1100																																																
発現率 曝露群	0	5.43	5.46																																																
対照群	3.99	3.95	3.91																																																

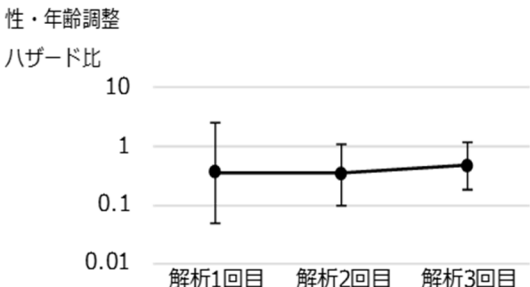
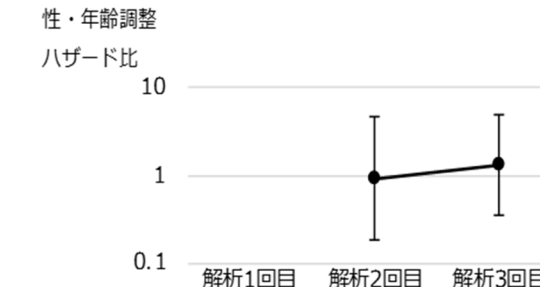
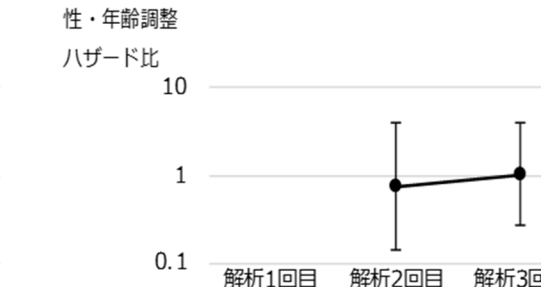
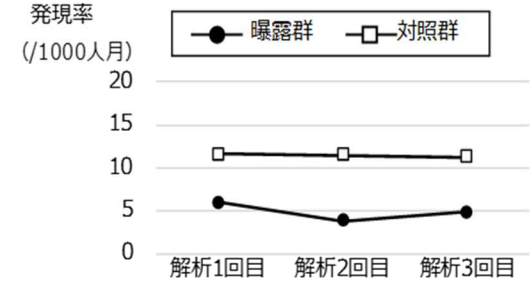
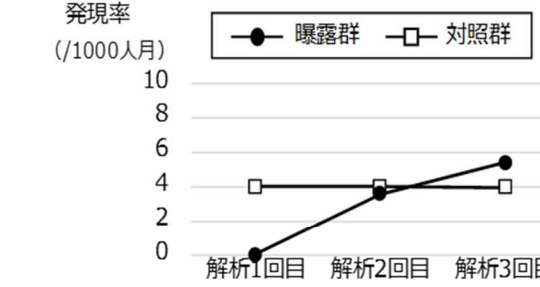
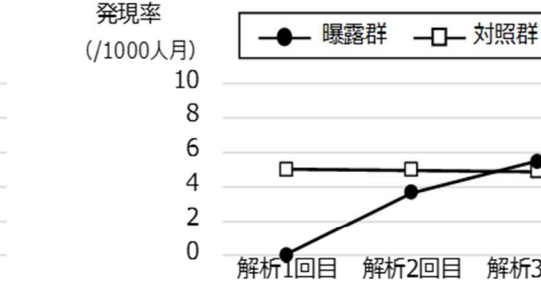
アウトカム：T-Bil 増加（CTCAE Grade 2 以上）

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746</p> <p>調整ハザード比 0.22 0.50 0.57 (95% CI) (0.05-0.91) (0.27-0.92) (0.34-0.97)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 356 685 743 対照群 1340 1369 1384</p> <p>調整ハザード比 算出不可 0.95 0.87 (95% CI) 算出不可 (0.30-3.02) (0.30-2.55)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 348 672 729 対照群 1065 1087 1100</p> <p>調整ハザード比 算出不可 0.80 0.72 (95% CI) 算出不可 (0.25-2.57) (0.25-2.14)</p>
発現率	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746</p> <p>発現率 曝露群 12.04 15.60 16.88 対照群 32.02 31.69 32.03</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 356 685 743 対照群 1340 1369 1384</p> <p>発現率 曝露群 0 7.13 6.72 対照群 8.01 7.97 7.88</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 348 672 729 対照群 1065 1087 1100</p> <p>発現率 曝露群 0 7.25 6.83 対照群 9.99 9.90 9.79</p>

アウトカム : T-Bil 増加 (CTCAE Grade 3 以上)

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)																																																
性・年齢調整 ハザード比	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <table border="1"> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>499</td> <td>921</td> <td>1013</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>2639</td> <td>2707</td> <td>2746</td> </tr> <tr> <td>調整ハザード比 (95% CI)</td> <td>0.65 (0.09-4.92)</td> <td>0.30 (0.07-1.28)</td> <td>0.48 (0.16-1.40)</td> </tr> </table>	患者数 曝露群	499	921	1013	対照群	2639	2707	2746	調整ハザード比 (95% CI)	0.65 (0.09-4.92)	0.30 (0.07-1.28)	0.48 (0.16-1.40)	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <table border="1"> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>356</td> <td>685</td> <td>743</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>1340</td> <td>1369</td> <td>1384</td> </tr> <tr> <td>調整ハザード比 (95% CI)</td> <td>算出不可</td> <td>算出不可</td> <td>0.27 (0.03-2.41)</td> </tr> </table>	患者数 曝露群	356	685	743	対照群	1340	1369	1384	調整ハザード比 (95% CI)	算出不可	算出不可	0.27 (0.03-2.41)	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <table border="1"> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>348</td> <td>672</td> <td>729</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>1065</td> <td>1087</td> <td>1100</td> </tr> <tr> <td>調整ハザード比 (95% CI)</td> <td>算出不可</td> <td>算出不可</td> <td>0.24 (0.03-2.13)</td> </tr> </table>	患者数 曝露群	348	672	729	対照群	1065	1087	1100	調整ハザード比 (95% CI)	算出不可	算出不可	0.24 (0.03-2.13)												
患者数 曝露群	499	921	1013																																																
対照群	2639	2707	2746																																																
調整ハザード比 (95% CI)	0.65 (0.09-4.92)	0.30 (0.07-1.28)	0.48 (0.16-1.40)																																																
患者数 曝露群	356	685	743																																																
対照群	1340	1369	1384																																																
調整ハザード比 (95% CI)	算出不可	算出不可	0.27 (0.03-2.41)																																																
患者数 曝露群	348	672	729																																																
対照群	1065	1087	1100																																																
調整ハザード比 (95% CI)	算出不可	算出不可	0.24 (0.03-2.13)																																																
発現率	<p>発現率 (/1000人月)</p> <table border="1"> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>499</td> <td>921</td> <td>1013</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>2639</td> <td>2707</td> <td>2746</td> </tr> <tr> <td>発現率 曝露群</td> <td>6.02</td> <td>2.59</td> <td>3.95</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>8.27</td> <td>8.18</td> <td>8.06</td> </tr> </table>	患者数 曝露群	499	921	1013	対照群	2639	2707	2746	発現率 曝露群	6.02	2.59	3.95	対照群	8.27	8.18	8.06	<p>発現率 (/1000人月)</p> <table border="1"> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>356</td> <td>685</td> <td>743</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>1340</td> <td>1369</td> <td>1384</td> </tr> <tr> <td>発現率 曝露群</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1.34</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>4.00</td> <td>3.97</td> <td>3.93</td> </tr> </table>	患者数 曝露群	356	685	743	対照群	1340	1369	1384	発現率 曝露群	0	0	1.34	対照群	4.00	3.97	3.93	<p>発現率 (/1000人月)</p> <table border="1"> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>348</td> <td>672</td> <td>729</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>1065</td> <td>1087</td> <td>1100</td> </tr> <tr> <td>発現率 曝露群</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1.36</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>4.98</td> <td>4.93</td> <td>4.88</td> </tr> </table>	患者数 曝露群	348	672	729	対照群	1065	1087	1100	発現率 曝露群	0	0	1.36	対照群	4.98	4.93	4.88
患者数 曝露群	499	921	1013																																																
対照群	2639	2707	2746																																																
発現率 曝露群	6.02	2.59	3.95																																																
対照群	8.27	8.18	8.06																																																
患者数 曝露群	356	685	743																																																
対照群	1340	1369	1384																																																
発現率 曝露群	0	0	1.34																																																
対照群	4.00	3.97	3.93																																																
患者数 曝露群	348	672	729																																																
対照群	1065	1087	1100																																																
発現率 曝露群	0	0	1.36																																																
対照群	4.98	4.93	4.88																																																

アウトカム：AST 又は ALT 増加及び T-Bil 増加 (Hy's Law の定義参考)

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	性・年齢調整 ハザード比	性・年齢調整 ハザード比	性・年齢調整 ハザード比
			
	患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746	患者数 曝露群 356 685 743 対照群 1340 1369 1384	患者数 曝露群 348 672 729 対照群 1065 1087 1100
	調整ハザード比 0.36 0.35 0.47 (95% CI) (0.05-2.65) (0.10-1.14) (0.18-1.21)	調整ハザード比 算出不可 0.93 1.35 (95% CI) 算出不可 (0.18-4.78) (0.36-5.03)	調整ハザード比 算出不可 0.76 1.05 (95% CI) 算出不可 (0.14-3.96) (0.28-3.96)
発現率	発現率 (/1000人月)	発現率 (/1000人月)	発現率 (/1000人月)
			
	患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746	患者数 曝露群 356 685 743 対照群 1340 1369 1384	患者数 曝露群 348 672 729 対照群 1065 1087 1100
	発現率 曝露群 6.02 3.89 4.94 対照群 11.61 11.50 11.32	発現率 曝露群 0 3.57 5.38 対照群 4.00 3.98 3.93	発現率 曝露群 0 3.62 5.46 対照群 4.98 4.94 4.88

アウトカム：AST 及び ALT 増加 (CTCAE Grade 2 以上)

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746</p> <p>調整ハザード比 0.18 0.35 0.36 (95% CI) (0.06-0.55) (0.21-0.59) (0.22-0.57)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 356 685 743 対照群 1340 1369 1384</p> <p>調整ハザード比 0.44 0.60 0.54 (95% CI) (0.06-3.27) (0.25-1.49) (0.23-1.26)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 348 672 729 対照群 1065 1087 1100</p> <p>調整ハザード比 0.40 0.52 0.46 (95% CI) (0.05-3.01) (0.21-1.30) (0.20-1.09)</p>
発現率	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746</p> <p>発現率 曝露群 18.24 20.90 19.95 対照群 57.49 58.64 59.42</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 356 685 743 対照群 1340 1369 1384</p> <p>発現率 曝露群 9.22 10.72 9.43 対照群 18.59 18.48 18.27</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 348 672 729 対照群 1065 1087 1100</p> <p>発現率 曝露群 9.48 10.89 9.58 対照群 22.20 21.99 21.73</p>

アウトカム：AST 及び ALT 増加 (CTCAE Grade 3 以上)

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746</p> <p>調整ハザード比 0.36 0.39 0.39 (95% CI) (0.11-1.16) (0.19-0.78) (0.21-0.74)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 356 685 743 対照群 1340 1369 1384</p> <p>調整ハザード比 0.85 0.62 0.64 (95% CI) (0.11-6.63) (0.17-2.24) (0.20-2.03)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 348 672 729 対照群 1065 1087 1100</p> <p>調整ハザード比 0.73 0.51 0.52 (95% CI) (0.09-5.70) (0.14-1.84) (0.16-1.64)</p>
発現率	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746</p> <p>発現率 曝露群 18.24 11.72 10.91 対照群 28.56 29.96 29.92</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 356 685 743 対照群 1340 1369 1384</p> <p>発現率 曝露群 9.21 5.36 5.38 対照群 8.83 8.78 8.68</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 348 672 729 対照群 1065 1087 1100</p> <p>発現率 曝露群 9.48 5.44 5.47 対照群 11.02 10.92 10.79</p>

アウトカム：ALP、T-Bil 及び γ -GTP 増加 (CTCAE Grade 2 以上)

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)																																																
性・年齢調整 ハザード比	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <table border="1"> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>499</td> <td>921</td> <td>1013</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>2639</td> <td>2707</td> <td>2746</td> </tr> <tr> <td>調整ハザード比 (95% CI)</td> <td>0.87 (0.11-6.88)</td> <td>1.48 (0.51-4.25)</td> <td>1.30 (0.49-3.47)</td> </tr> </table>	患者数 曝露群	499	921	1013	対照群	2639	2707	2746	調整ハザード比 (95% CI)	0.87 (0.11-6.88)	1.48 (0.51-4.25)	1.30 (0.49-3.47)	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <table border="1"> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>356</td> <td>685</td> <td>743</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>1340</td> <td>1369</td> <td>1384</td> </tr> <tr> <td>調整ハザード比 (95% CI)</td> <td>算出不可</td> <td>算出不可</td> <td>算出不可</td> </tr> </table>	患者数 曝露群	356	685	743	対照群	1340	1369	1384	調整ハザード比 (95% CI)	算出不可	算出不可	算出不可	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <table border="1"> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>348</td> <td>672</td> <td>729</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>1065</td> <td>1087</td> <td>1100</td> </tr> <tr> <td>調整ハザード比 (95% CI)</td> <td>算出不可</td> <td>算出不可</td> <td>算出不可</td> </tr> </table>	患者数 曝露群	348	672	729	対照群	1065	1087	1100	調整ハザード比 (95% CI)	算出不可	算出不可	算出不可												
患者数 曝露群	499	921	1013																																																
対照群	2639	2707	2746																																																
調整ハザード比 (95% CI)	0.87 (0.11-6.88)	1.48 (0.51-4.25)	1.30 (0.49-3.47)																																																
患者数 曝露群	356	685	743																																																
対照群	1340	1369	1384																																																
調整ハザード比 (95% CI)	算出不可	算出不可	算出不可																																																
患者数 曝露群	348	672	729																																																
対照群	1065	1087	1100																																																
調整ハザード比 (95% CI)	算出不可	算出不可	算出不可																																																
発現率	<p>発現率 (/1000人月)</p> <table border="1"> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>499</td> <td>921</td> <td>1013</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>2639</td> <td>2707</td> <td>2746</td> </tr> <tr> <td>発現率 曝露群</td> <td>6.02</td> <td>6.48</td> <td>5.93</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>4.55</td> <td>4.50</td> <td>4.83</td> </tr> </table>	患者数 曝露群	499	921	1013	対照群	2639	2707	2746	発現率 曝露群	6.02	6.48	5.93	対照群	4.55	4.50	4.83	<p>発現率 (/1000人月)</p> <table border="1"> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>356</td> <td>685</td> <td>743</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>1340</td> <td>1369</td> <td>1384</td> </tr> <tr> <td>発現率 曝露群</td> <td>0</td> <td>3.56</td> <td>4.03</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>1.60</td> <td>1.59</td> <td>1.57</td> </tr> </table>	患者数 曝露群	356	685	743	対照群	1340	1369	1384	発現率 曝露群	0	3.56	4.03	対照群	1.60	1.59	1.57	<p>発現率 (/1000人月)</p> <table border="1"> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>348</td> <td>672</td> <td>729</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>1065</td> <td>1087</td> <td>1100</td> </tr> <tr> <td>発現率 曝露群</td> <td>0</td> <td>3.62</td> <td>4.09</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>1.99</td> <td>1.97</td> <td>1.95</td> </tr> </table>	患者数 曝露群	348	672	729	対照群	1065	1087	1100	発現率 曝露群	0	3.62	4.09	対照群	1.99	1.97	1.95
患者数 曝露群	499	921	1013																																																
対照群	2639	2707	2746																																																
発現率 曝露群	6.02	6.48	5.93																																																
対照群	4.55	4.50	4.83																																																
患者数 曝露群	356	685	743																																																
対照群	1340	1369	1384																																																
発現率 曝露群	0	3.56	4.03																																																
対照群	1.60	1.59	1.57																																																
患者数 曝露群	348	672	729																																																
対照群	1065	1087	1100																																																
発現率 曝露群	0	3.62	4.09																																																
対照群	1.99	1.97	1.95																																																

アウトカム：ALP、T-Bil 及び γ -GTP 増加 (CTCAE Grade 3 以上)

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)																																																
性・年齢調整 ハザード比	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <table border="1"> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>499</td> <td>921</td> <td>1013</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>2639</td> <td>2707</td> <td>2746</td> </tr> <tr> <td>調整ハザード比 (95% CI)</td> <td>14.25 (0.88-231.66)</td> <td>1.36 (0.12-15.43)</td> <td>1.10 (0.10-12.39)</td> </tr> </table>	患者数 曝露群	499	921	1013	対照群	2639	2707	2746	調整ハザード比 (95% CI)	14.25 (0.88-231.66)	1.36 (0.12-15.43)	1.10 (0.10-12.39)	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <table border="1"> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>356</td> <td>685</td> <td>743</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>1340</td> <td>1369</td> <td>1384</td> </tr> <tr> <td>調整ハザード比 (95% CI)</td> <td>算出不可</td> <td>算出不可</td> <td>算出不可</td> </tr> </table>	患者数 曝露群	356	685	743	対照群	1340	1369	1384	調整ハザード比 (95% CI)	算出不可	算出不可	算出不可	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <table border="1"> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>348</td> <td>672</td> <td>729</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>1065</td> <td>1087</td> <td>1100</td> </tr> <tr> <td>調整ハザード比 (95% CI)</td> <td>算出不可</td> <td>算出不可</td> <td>算出不可</td> </tr> </table>	患者数 曝露群	348	672	729	対照群	1065	1087	1100	調整ハザード比 (95% CI)	算出不可	算出不可	算出不可												
患者数 曝露群	499	921	1013																																																
対照群	2639	2707	2746																																																
調整ハザード比 (95% CI)	14.25 (0.88-231.66)	1.36 (0.12-15.43)	1.10 (0.10-12.39)																																																
患者数 曝露群	356	685	743																																																
対照群	1340	1369	1384																																																
調整ハザード比 (95% CI)	算出不可	算出不可	算出不可																																																
患者数 曝露群	348	672	729																																																
対照群	1065	1087	1100																																																
調整ハザード比 (95% CI)	算出不可	算出不可	算出不可																																																
発現率	<p>発現率 (/1000人月)</p> <table border="1"> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>499</td> <td>921</td> <td>1013</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>2639</td> <td>2707</td> <td>2746</td> </tr> <tr> <td>発現率 曝露群</td> <td>6.02</td> <td>1.29</td> <td>0.99</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>0.82</td> <td>0.82</td> <td>0.80</td> </tr> </table>	患者数 曝露群	499	921	1013	対照群	2639	2707	2746	発現率 曝露群	6.02	1.29	0.99	対照群	0.82	0.82	0.80	<p>発現率 (/1000人月)</p> <table border="1"> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>356</td> <td>685</td> <td>743</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>1340</td> <td>1369</td> <td>1384</td> </tr> <tr> <td>発現率 曝露群</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>0.80</td> <td>0.79</td> <td>0.78</td> </tr> </table>	患者数 曝露群	356	685	743	対照群	1340	1369	1384	発現率 曝露群	0	0	0	対照群	0.80	0.79	0.78	<p>発現率 (/1000人月)</p> <table border="1"> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>348</td> <td>672</td> <td>729</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>1065</td> <td>1087</td> <td>1100</td> </tr> <tr> <td>発現率 曝露群</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>0.99</td> <td>0.99</td> <td>0.97</td> </tr> </table>	患者数 曝露群	348	672	729	対照群	1065	1087	1100	発現率 曝露群	0	0	0	対照群	0.99	0.99	0.97
患者数 曝露群	499	921	1013																																																
対照群	2639	2707	2746																																																
発現率 曝露群	6.02	1.29	0.99																																																
対照群	0.82	0.82	0.80																																																
患者数 曝露群	356	685	743																																																
対照群	1340	1369	1384																																																
発現率 曝露群	0	0	0																																																
対照群	0.80	0.79	0.78																																																
患者数 曝露群	348	672	729																																																
対照群	1065	1087	1100																																																
発現率 曝露群	0	0	0																																																
対照群	0.99	0.99	0.97																																																

アウトカム：eGFR 低下 (60 未満)

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>10</p> <p>1</p> <p>0.1</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746</p> <p>調整ハザード比 0.78 0.81 0.79 (95% CI) (0.67-0.92) (0.73-0.91) (0.70-0.88)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>10</p> <p>1</p> <p>0.1</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 308 533 593 対照群 1568 1621 1653</p> <p>調整ハザード比 0.79 0.84 0.84 (95% CI) (0.42-1.46) (0.59-1.20) (0.61-1.17)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>10</p> <p>1</p> <p>0.1</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 303 527 586 対照群 1386 1436 1468</p> <p>調整ハザード比 0.74 0.79 0.79 (95% CI) (0.40-1.38) (0.55-1.13) (0.57-1.10)</p>
発現率	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>2000</p> <p>1500</p> <p>1000</p> <p>500</p> <p>0</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746</p> <p>発現率 曝露群 1418.27 713.93 604.17 対照群 829.74 833.61 825.36</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>200</p> <p>150</p> <p>100</p> <p>50</p> <p>0</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 308 533 593 対照群 1568 1621 1653</p> <p>発現率 曝露群 107.45 90.00 87.41 対照群 92.20 94.08 93.83</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>200</p> <p>150</p> <p>100</p> <p>50</p> <p>0</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 303 527 586 対照群 1386 1436 1468</p> <p>発現率 曝露群 108.35 90.59 88.10 対照群 103.08 104.82 104.39</p>

アウトカム：eGFR 低下 (30 未満)

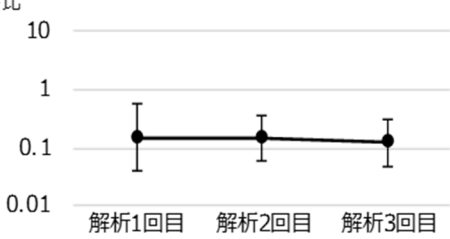


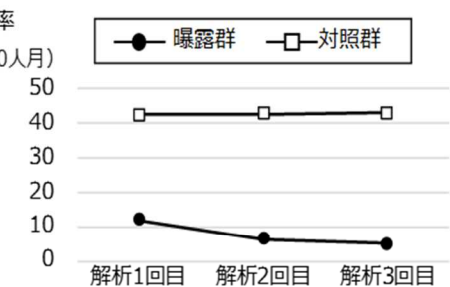
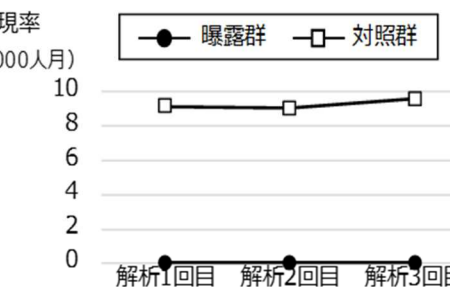
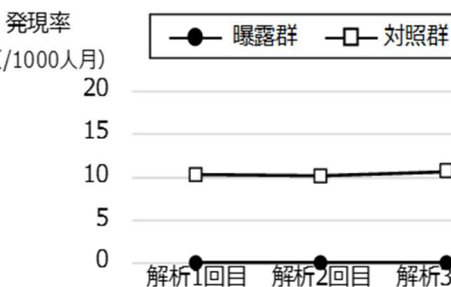
	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746</p> <p>調整ハザード比 (95% CI) 0.32 (0.20-0.51) 0.30 (0.21-0.41) 0.28 (0.21-0.39)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 308 533 593 対照群 1568 1621 1653</p> <p>調整ハザード比 (95% CI) 算出不可 算出不可 算出不可</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 303 527 586 対照群 1386 1436 1468</p> <p>調整ハザード比 (95% CI) 算出不可 算出不可 算出不可</p>
発現率	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746</p> <p>発現率 曝露群 117.73 52.16 43.94 対照群 177.40 178.92 177.43</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 308 533 593 対照群 1568 1621 1653</p> <p>発現率 曝露群 0 0 0 対照群 13.32 13.16 13.61</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 303 527 586 対照群 1386 1436 1468</p> <p>発現率 曝露群 0 0 0 対照群 15.04 14.80 15.28</p>

アウトカム：SCr 上昇（KDIGO 診療ガイドライン* 急性腎障害病期 1 参考）

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>10 1 0.1</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746</p> <p>調整ハザード比 0.31 0.29 0.28 (95% CI) (0.15-0.66) (0.19-0.45) (0.19-0.41)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>10 1 0.1</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 308 533 593 対照群 1568 1621 1653</p> <p>調整ハザード比 0.43 0.33 0.33 (95% CI) (0.14-1.38) (0.16-0.70) (0.17-0.64)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>10 1 0.1</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 303 527 586 対照群 1386 1436 1468</p> <p>調整ハザード比 0.41 0.31 0.31 (95% CI) (0.13-1.29) (0.15-0.65) (0.16-0.60)</p>
発現率	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>200 150 100 50 0</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746</p> <p>発現率 曝露群 42.65 30.08 27.93 対照群 108.48 109.14 108.29</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>60 40 20 0</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 308 533 593 対照群 1568 1621 1653</p> <p>発現率 曝露群 28.62 17.55 16.98 対照群 50.20 49.57 50.08</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>60 40 20 0</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 303 527 586 対照群 1386 1436 1468</p> <p>発現率 曝露群 28.85 17.66 17.11 対照群 55.96 55.05 55.56</p>

* 急性腎障害のための KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) 診療ガイドライン

アウトカム：SCr 上昇（KDIGO 診療ガイドライン* 急性腎障害病期 3 参考）

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	性・年齢調整 ハザード比	性・年齢調整 ハザード比	性・年齢調整 ハザード比
			
	患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746	患者数 曝露群 308 533 593 対照群 1568 1621 1653	患者数 曝露群 303 527 586 対照群 1386 1436 1468
	調整ハザード比 0.15 0.15 0.13 (95% CI) (0.04-0.59) (0.06-0.37) (0.05-0.31)	調整ハザード比 (95% CI) 算出不可 算出不可 算出不可	調整ハザード比 (95% CI) 算出不可 算出不可 算出不可
発現率	発現率 (/1000人月)	発現率 (/1000人月)	発現率 (/1000人月)
			
	患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746	患者数 曝露群 308 533 593 対照群 1568 1621 1653	患者数 曝露群 303 527 586 対照群 1386 1436 1468
	発現率 曝露群 12.09 6.49 4.95 対照群 42.57 42.97 43.15	発現率 曝露群 0 0 0 対照群 9.11 9.00 9.52	発現率 曝露群 0 0 0 対照群 10.28 10.12 10.69

* 急性腎障害のための KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) 診療ガイドライン

アウトカム：白血球減少（CTCAE Grade 2 以上）

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746</p> <p>調整ハザード比 3.16 3.07 2.86 (95% CI) (2.43-4.09) (2.55-3.71) (2.39-3.43)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 206 340 372 対照群 822 840 852</p> <p>調整ハザード比 2.75 2.13 1.71 (95% CI) (1.23-6.18) (1.17-3.90) (0.94-3.11)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 128 234 257 対照群 480 489 496</p> <p>調整ハザード比 3.48 2.21 1.74 (95% CI) (1.33-9.10) (1.05-4.65) (0.84-3.60)</p>
発現率	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746</p> <p>発現率 曝露群 575.22 327.89 282.52 対照群 98.23 100.43 100.59</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 206 340 372 対照群 822 840 852</p> <p>発現率 曝露群 124.87 71.32 58.38 対照群 33.22 33.06 32.51</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 128 234 257 対照群 480 489 496</p> <p>発現率 曝露群 149.82 74.55 60.16 対照群 35.23 34.94 34.37</p>

アウトカム：白血球減少（CTCAE Grade 3 以上）

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746</p> <p>調整ハザード比 3.84 4.56 4.52 (95% CI) (2.45-6.04) (3.34-6.23) (3.35-6.08)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 206 340 372 対照群 822 840 852</p> <p>調整ハザード比 8.63 5.53 4.20 (95% CI) (2.25-33.09)(1.89-16.19)(1.44-12.30)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 128 234 257 対照群 480 489 496</p> <p>調整ハザード比 7.28 4.50 3.23 (95% CI) (1.58-33.51)(1.32-15.36)(0.95-11.04)</p>
発現率	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746</p> <p>発現率 曝露群 183.89 133.82 124.74 対照群 28.17 28.31 28.28</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 206 340 372 対照群 822 840 852</p> <p>発現率 曝露群 61.37 37.02 30.22 対照群 6.76 6.73 6.62</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 128 234 257 対照群 480 489 496</p> <p>発現率 曝露群 73.64 39.69 31.76 対照群 9.18 9.11 8.96</p>

アウトカム：好中球減少（CTCAE Grade 2 以上）

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746</p> <p>調整ハザード比 2.56 2.82 2.67 (95% CI) (1.94-3.39) (2.33-3.40) (2.23-3.19)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 206 340 372 対照群 822 840 852</p> <p>調整ハザード比 1.29 0.93 0.85 (95% CI) (0.61-2.73) (0.54-1.62) (0.51-1.43)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 128 234 257 対照群 480 489 496</p> <p>調整ハザード比 1.45 0.97 0.84 (95% CI) (0.68-3.10) (0.55-1.70) (0.49-1.44)</p>
発現率	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746</p> <p>発現率 曝露群 446.34 306.32 272.32 対照群 102.02 103.71 103.78</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 206 340 372 対照群 822 840 852</p> <p>発現率 曝露群 123.86 63.67 58.40 対照群 69.42 69.08 67.92</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 128 234 257 対照群 480 489 496</p> <p>発現率 曝露群 200.91 99.11 85.49 対照群 103.29 102.41 100.67</p>

アウトカム：好中球減少（CTCAE Grade 3 以上）

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>10 1 0.1</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746</p> <p>調整ハザード比 3.31 3.70 3.49 (95% CI) (2.24-4.90) (2.83-4.84) (2.70-4.51)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>10 1 0.1</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 206 340 372 対照群 822 840 852</p> <p>調整ハザード比 2.63 1.60 1.45 (95% CI) (1.04-6.64) (0.76-3.36) (0.72-2.95)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>10 1 0.1</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 128 234 257 対照群 480 489 496</p> <p>調整ハザード比 3.08 1.74 1.50 (95% CI) (1.19-7.97) (0.81-3.76) (0.72-3.12)</p>
発現率	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>300 200 100 0</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746</p> <p>発現率 曝露群 229.48 162.56 146.19 対照群 41.67 42.54 42.71</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>100 80 60 40 20 0</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 206 340 372 対照群 822 840 852</p> <p>発現率 曝露群 92.37 40.67 38.53 対照群 26.12 25.99 25.57</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>200 150 100 50 0</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 128 234 257 対照群 480 489 496</p> <p>発現率 曝露群 149.33 62.85 56.13 対照群 37.60 37.29 36.69</p>

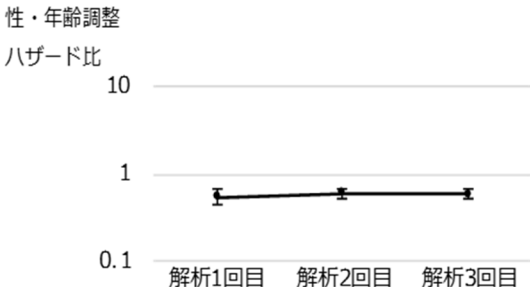
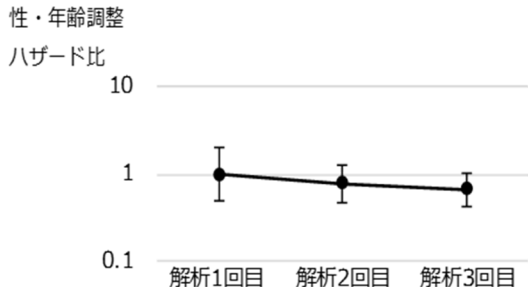
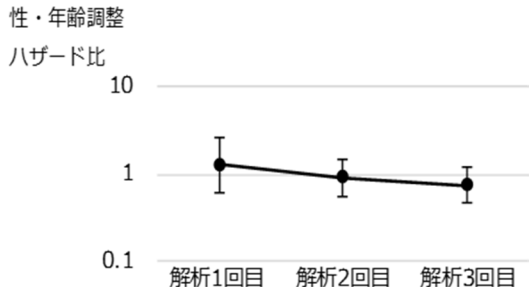
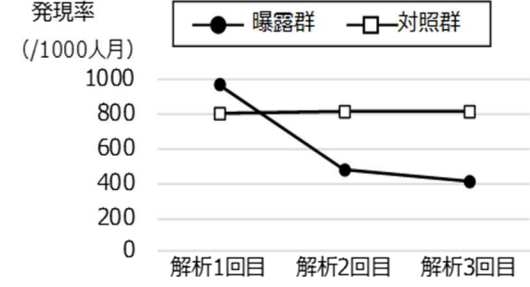
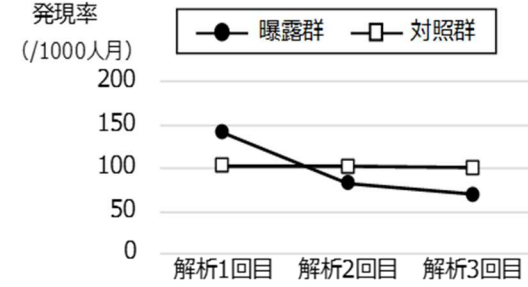
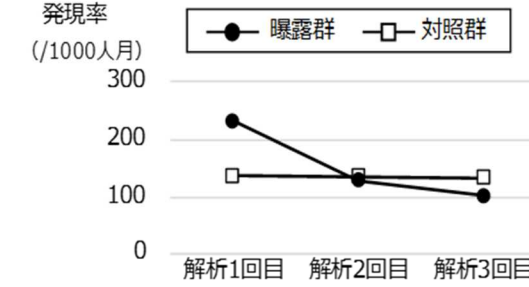
アウトカム：好中球減少（CTCAE Grade 4）

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746</p> <p>調整ハザード比 4.32 4.81 4.75 (95% CI) (2.30-8.10) (3.14-7.38) (3.15-7.17)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 206 340 372 対照群 822 840 852</p> <p>調整ハザード比 5.03 2.74 2.10 (95% CI) (0.89-28.38)(0.69-10.97) (0.53-8.40)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 128 234 257 対照群 480 489 496</p> <p>調整ハザード比 4.80 2.49 1.83 (95% CI) (0.85-27.17) (0.62-9.99) (0.46-7.31)</p>
発現率	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746</p> <p>発現率 曝露群 91.92 71.01 66.52 対照群 14.15 14.42 14.20</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 206 340 372 対照群 822 840 852</p> <p>発現率 曝露群 30.32 14.62 13.60 対照群 5.41 5.38 5.30</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 128 234 257 対照群 480 489 496</p> <p>発現率 曝露群 48.54 22.45 19.71 対照群 9.20 9.13 8.98</p>

アウトカム：好酸球増加

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746</p> <p>調整ハザード比 1.54 1.11 0.99 (95% CI) (0.69-3.45) (0.65-1.91) (0.59-1.67)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 206 340 372 対照群 822 840 852</p> <p>調整ハザード比 算出不可 1.38 1.01 (95% CI) 算出不可 (0.25-7.52) (0.19-5.53)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 128 234 257 対照群 480 489 496</p> <p>調整ハザード比 算出不可 1.71 1.20 (95% CI) 算出不可 (0.28-10.21) (0.20-7.19)</p>
発現率	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746</p> <p>発現率 曝露群 42.67 23.70 20.04 対照群 21.27 21.06 20.73</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 206 340 372 対照群 822 840 852</p> <p>発現率 曝露群 0 7.30 5.44 対照群 5.39 5.37 5.28</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 128 234 257 対照群 480 489 496</p> <p>発現率 曝露群 0 11.20 7.88 対照群 6.86 6.80 6.69</p>

アウトカム：リンパ球減少 (CTCAE Grade 2 以上)

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	 <p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>10 1 0.1</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746</p> <p>調整ハザード比 0.56 0.61 0.60 (95% CI) (0.46-0.68) (0.54-0.70) (0.53-0.68)</p>	 <p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>10 1 0.1</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 206 340 372 対照群 822 840 852</p> <p>調整ハザード比 1.01 0.79 0.68 (95% CI) (0.50-2.02) (0.49-1.28) (0.43-1.07)</p>	 <p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>10 1 0.1</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 128 234 257 対照群 480 489 496</p> <p>調整ハザード比 1.29 0.92 0.75 (95% CI) (0.63-2.62) (0.55-1.52) (0.47-1.22)</p>
発現率	 <p>発現率 (/1000人月)</p> <p>1000 800 600 400 200 0</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746</p> <p>発現率 曝露群 969.92 481.14 411.79 対照群 802.45 816.09 813.96</p>	 <p>発現率 (/1000人月)</p> <p>200 150 100 50 0</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 206 340 372 対照群 822 840 852</p> <p>発現率 曝露群 141.64 82.63 69.62 対照群 102.72 102.20 100.45</p>	 <p>発現率 (/1000人月)</p> <p>300 200 100 0</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 128 234 257 対照群 480 489 496</p> <p>発現率 曝露群 232.15 128.82 101.98 対照群 137.51 136.31 133.96</p>

アウトカム：リンパ球減少 (CTCAE Grade 3 以上)

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)																																																
性・年齢調整 ハザード比	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <table border="1"> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>499</td> <td>921</td> <td>1013</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>2639</td> <td>2707</td> <td>2746</td> </tr> <tr> <td>調整ハザード比 (95% CI)</td> <td>0.52 (0.39-0.69)</td> <td>0.66 (0.55-0.79)</td> <td>0.69 (0.58-0.81)</td> </tr> </table>	患者数 曝露群	499	921	1013	対照群	2639	2707	2746	調整ハザード比 (95% CI)	0.52 (0.39-0.69)	0.66 (0.55-0.79)	0.69 (0.58-0.81)	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <table border="1"> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>206</td> <td>340</td> <td>372</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>822</td> <td>840</td> <td>852</td> </tr> <tr> <td>調整ハザード比 (95% CI)</td> <td>1.05 (0.37-2.98)</td> <td>0.87 (0.42-1.78)</td> <td>0.73 (0.36-1.46)</td> </tr> </table>	患者数 曝露群	206	340	372	対照群	822	840	852	調整ハザード比 (95% CI)	1.05 (0.37-2.98)	0.87 (0.42-1.78)	0.73 (0.36-1.46)	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <table border="1"> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>128</td> <td>234</td> <td>257</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>480</td> <td>489</td> <td>496</td> </tr> <tr> <td>調整ハザード比 (95% CI)</td> <td>1.43 (0.49-4.21)</td> <td>1.13 (0.53-2.42)</td> <td>0.91 (0.44-1.90)</td> </tr> </table>	患者数 曝露群	128	234	257	対照群	480	489	496	調整ハザード比 (95% CI)	1.43 (0.49-4.21)	1.13 (0.53-2.42)	0.91 (0.44-1.90)												
患者数 曝露群	499	921	1013																																																
対照群	2639	2707	2746																																																
調整ハザード比 (95% CI)	0.52 (0.39-0.69)	0.66 (0.55-0.79)	0.69 (0.58-0.81)																																																
患者数 曝露群	206	340	372																																																
対照群	822	840	852																																																
調整ハザード比 (95% CI)	1.05 (0.37-2.98)	0.87 (0.42-1.78)	0.73 (0.36-1.46)																																																
患者数 曝露群	128	234	257																																																
対照群	480	489	496																																																
調整ハザード比 (95% CI)	1.43 (0.49-4.21)	1.13 (0.53-2.42)	0.91 (0.44-1.90)																																																
発現率	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <table border="1"> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>499</td> <td>921</td> <td>1013</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>2639</td> <td>2707</td> <td>2746</td> </tr> <tr> <td>発現率 曝露群</td> <td>349.31</td> <td>213.76</td> <td>196.22</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>314.37</td> <td>321.12</td> <td>320.37</td> </tr> </table>	患者数 曝露群	499	921	1013	対照群	2639	2707	2746	発現率 曝露群	349.31	213.76	196.22	対照群	314.37	321.12	320.37	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <table border="1"> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>206</td> <td>340</td> <td>372</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>822</td> <td>840</td> <td>852</td> </tr> <tr> <td>発現率 曝露群</td> <td>61.40</td> <td>40.64</td> <td>32.94</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>41.45</td> <td>41.26</td> <td>40.58</td> </tr> </table>	患者数 曝露群	206	340	372	対照群	822	840	852	発現率 曝露群	61.40	40.64	32.94	対照群	41.45	41.26	40.58	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <table border="1"> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>128</td> <td>234</td> <td>257</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>480</td> <td>489</td> <td>496</td> </tr> <tr> <td>発現率 曝露群</td> <td>99.06</td> <td>62.78</td> <td>47.94</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>49.34</td> <td>48.93</td> <td>48.14</td> </tr> </table>	患者数 曝露群	128	234	257	対照群	480	489	496	発現率 曝露群	99.06	62.78	47.94	対照群	49.34	48.93	48.14
患者数 曝露群	499	921	1013																																																
対照群	2639	2707	2746																																																
発現率 曝露群	349.31	213.76	196.22																																																
対照群	314.37	321.12	320.37																																																
患者数 曝露群	206	340	372																																																
対照群	822	840	852																																																
発現率 曝露群	61.40	40.64	32.94																																																
対照群	41.45	41.26	40.58																																																
患者数 曝露群	128	234	257																																																
対照群	480	489	496																																																
発現率 曝露群	99.06	62.78	47.94																																																
対照群	49.34	48.93	48.14																																																

アウトカム：ヘモグロビン低下（CTCAE Grade 2 以上）

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746</p> <p>調整ハザード比 1.11 0.96 0.91 (95% CI) (0.88-1.39) (0.81-1.12) (0.78-1.06)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 185 330 369 対照群 1226 1261 1281</p> <p>調整ハザード比 0.37 0.25 0.18 (95% CI) (0.05-2.68) (0.08-0.80) (0.06-0.58)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 180 324 362 対照群 1044 1076 1096</p> <p>調整ハザード比 0.36 0.24 0.18 (95% CI) (0.05-2.62) (0.08-0.79) (0.06-0.57)</p>
発現率	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746</p> <p>発現率 曝露群 641.10 302.63 257.30 対照群 313.58 313.87 310.99</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 185 330 369 対照群 1226 1261 1281</p> <p>発現率 曝露群 19.87 11.71 8.37 対照群 48.12 47.67 47.80</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 180 324 362 対照群 1044 1076 1096</p> <p>発現率 曝露群 20.21 11.84 8.48 対照群 52.10 51.37 51.50</p>

アウトカム：ヘモグロビン低下（CTCAE Grade 3以上）

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>10 1 0.1</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746</p> <p>調整ハザード比 0.76 0.76 0.80 (95% CI) (0.46-1.25) (0.56-1.04) (0.60-1.06)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>10 1 0.1</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 185 330 369 対照群 1226 1261 1281</p> <p>調整ハザード比 (95% CI) 算出不可 算出不可 算出不可</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>10 1 0.1</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 180 324 362 対照群 1044 1076 1096</p> <p>調整ハザード比 (95% CI) 算出不可 算出不可 算出不可</p>
発現率	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>200 150 100 50 0</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746</p> <p>発現率 曝露群 105.41 68.86 67.10 対照群 90.15 89.66 88.68</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>10 8 6 4 2 0</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 185 330 369 対照群 1226 1261 1281</p> <p>発現率 曝露群 0 0 0 対照群 7.22 7.15 7.04</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>10 8 6 4 2 0</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 180 324 362 対照群 1044 1076 1096</p> <p>発現率 曝露群 0 0 0 対照群 8.45 8.33 8.19</p>

アウトカム：血小板数減少（CTCAE Grade 2 以上）

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746</p> <p>調整ハザード比 2.21 1.88 1.84 (95% CI) (1.63-3.00) (1.50-2.37) (1.48-2.29)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 306 549 611 対照群 1678 1725 1757</p> <p>調整ハザード比 3.27 2.26 2.12 (95% CI) (1.33-8.07) (1.23-4.17) (1.21-3.73)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 301 543 604 対照群 1496 1534 1563</p> <p>調整ハザード比 3.17 2.16 2.02 (95% CI) (1.28-7.85) (1.17-4.01) (1.14-3.56)</p>
発現率	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746</p> <p>発現率 曝露群 359.66 167.38 149.44 対照群 85.64 85.67 85.59</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 306 549 611 対照群 1678 1725 1757</p> <p>発現率 曝露群 65.20 39.22 37.07 対照群 17.11 16.93 17.27</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 301 543 604 対照群 1496 1534 1563</p> <p>発現率 曝露群 65.81 39.48 37.35 対照群 18.41 18.18 18.58</p>

アウトカム：血小板数減少（CTCAE Grade 3以上）

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比			
患者数	曝露群 499 対照群 2639	曝露群 306 対照群 1678	曝露群 301 対照群 1496
解析1回目	921	549	543
解析2回目	2746	1757	1563
解析3回目	1013	611	604
調整ハザード比 (95% CI)	2.21 (1.45-3.39) 2.35 (1.74-3.17) 2.33 (1.75-3.09)	3.94 (1.09-14.33) 3.19 (1.40-7.23) 3.27 (1.53-6.99)	3.64 (1.00-13.23) 2.94 (1.30-6.67) 2.99 (1.40-6.40)
発現率 (/1000人月)			
患者数	曝露群 499 対照群 2639	曝露群 306 対照群 1678	曝露群 301 対照群 1496
解析1回目	921	549	543
解析2回目	2746	1757	1563
解析3回目	1013	611	604
発現率	曝露群 177.66 対照群 43.01	曝露群 32.31 対照群 7.85	曝露群 32.61 対照群 8.78
	103.51 43.00	25.17 7.77	25.34 8.67
	94.36 42.75	25.11 7.63	25.30 8.52

アウトカム：SP-A 上昇

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746</p> <p>調整ハザード比 (95% CI) 算出不可 (0.01-0.57) (0.03-0.55)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 484 894 984 対照群 2529 2593 2632</p> <p>調整ハザード比 (95% CI) 算出不可 (0.03-1.93) (0.03-1.55)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 0 0 0 対照群 0 0 0</p> <p>調整ハザード比 (95% CI) 算出不可 算出不可 算出不可</p>
	発現率	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746</p> <p>発現率 曝露群 0.00 1.29 1.97 対照群 17.09 16.92 16.66</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 484 894 984 対照群 2529 2593 2632</p> <p>発現率 曝露群 0 1.33 1.01 対照群 5.63 5.57 5.49</p>

アウトカム：SP-D 上昇

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	性・年齢調整 ハザード比	性・年齢調整 ハザード比	性・年齢調整 ハザード比
	患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746	患者数 曝露群 484 894 984 対照群 2529 2593 2632	患者数 曝露群 0 0 0 対照群 0 0 0
	調整ハザード比 0.21 0.37 0.36 (95% CI) (0.03-1.51) (0.14-0.92) (0.16-0.85)	調整ハザード比 (95% CI) 算出不可 算出不可 算出不可	調整ハザード比 (95% CI) 算出不可 算出不可 算出不可
発現率	発現率 (/1000人月)	発現率 (/1000人月)	発現率 (/1000人月)
	患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746	患者数 曝露群 484 894 984 対照群 2529 2593 2632	患者数 曝露群 0 0 0 対照群 0 0 0
	発現率 曝露群 6.01 6.49 5.94 対照群 18.36 18.17 17.89	発現率 曝露群 0 0 0 対照群 5.19 5.14 5.06	発現率 曝露群 0 0 0 対照群 0 0 0

アウトカム：KL-6 上昇

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)																																																
性・年齢調整 ハザード比	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <table border="1"> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>499</td> <td>921</td> <td>1013</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>2639</td> <td>2707</td> <td>2746</td> </tr> <tr> <td>調整ハザード比 (95% CI)</td> <td>0.62 (0.29-1.34)</td> <td>0.67 (0.41-1.08)</td> <td>0.59 (0.37-0.95)</td> </tr> </table>	患者数 曝露群	499	921	1013	対照群	2639	2707	2746	調整ハザード比 (95% CI)	0.62 (0.29-1.34)	0.67 (0.41-1.08)	0.59 (0.37-0.95)	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <table border="1"> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>484</td> <td>894</td> <td>984</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>2529</td> <td>2593</td> <td>2632</td> </tr> <tr> <td>調整ハザード比 (95% CI)</td> <td>1.04 (0.24-4.45)</td> <td>0.78 (0.29-2.06)</td> <td>0.62 (0.23-1.64)</td> </tr> </table>	患者数 曝露群	484	894	984	対照群	2529	2593	2632	調整ハザード比 (95% CI)	1.04 (0.24-4.45)	0.78 (0.29-2.06)	0.62 (0.23-1.64)	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <table border="1"> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>調整ハザード比 (95% CI)</td> <td>算出不可</td> <td>算出不可</td> <td>算出不可</td> </tr> </table>	患者数 曝露群	0	0	0	対照群	0	0	0	調整ハザード比 (95% CI)	算出不可	算出不可	算出不可												
患者数 曝露群	499	921	1013																																																
対照群	2639	2707	2746																																																
調整ハザード比 (95% CI)	0.62 (0.29-1.34)	0.67 (0.41-1.08)	0.59 (0.37-0.95)																																																
患者数 曝露群	484	894	984																																																
対照群	2529	2593	2632																																																
調整ハザード比 (95% CI)	1.04 (0.24-4.45)	0.78 (0.29-2.06)	0.62 (0.23-1.64)																																																
患者数 曝露群	0	0	0																																																
対照群	0	0	0																																																
調整ハザード比 (95% CI)	算出不可	算出不可	算出不可																																																
発現率	<p>発現率 (/1000人月)</p> <table border="1"> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>499</td> <td>921</td> <td>1013</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>2639</td> <td>2707</td> <td>2746</td> </tr> <tr> <td>発現率 曝露群</td> <td>42.71</td> <td>26.18</td> <td>21.00</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>39.08</td> <td>39.95</td> <td>39.34</td> </tr> </table>	患者数 曝露群	499	921	1013	対照群	2639	2707	2746	発現率 曝露群	42.71	26.18	21.00	対照群	39.08	39.95	39.34	<p>発現率 (/1000人月)</p> <table border="1"> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>484</td> <td>894</td> <td>984</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>2529</td> <td>2593</td> <td>2632</td> </tr> <tr> <td>発現率 曝露群</td> <td>12.42</td> <td>6.66</td> <td>5.08</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>9.11</td> <td>9.02</td> <td>8.89</td> </tr> </table>	患者数 曝露群	484	894	984	対照群	2529	2593	2632	発現率 曝露群	12.42	6.66	5.08	対照群	9.11	9.02	8.89	<p>発現率 (/1000人月)</p> <table border="1"> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>発現率 曝露群</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </table>	患者数 曝露群	0	0	0	対照群	0	0	0	発現率 曝露群	0	0	0	対照群	0	0	0
患者数 曝露群	499	921	1013																																																
対照群	2639	2707	2746																																																
発現率 曝露群	42.71	26.18	21.00																																																
対照群	39.08	39.95	39.34																																																
患者数 曝露群	484	894	984																																																
対照群	2529	2593	2632																																																
発現率 曝露群	12.42	6.66	5.08																																																
対照群	9.11	9.02	8.89																																																
患者数 曝露群	0	0	0																																																
対照群	0	0	0																																																
発現率 曝露群	0	0	0																																																
対照群	0	0	0																																																

アウトカム：SP-A、SP-D 又は KL-6 上昇

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>10 1 0.1</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746</p> <p>調整ハザード比 0.56 0.60 0.53 (95% CI) (0.27-1.16) (0.38-0.95) (0.34-0.84)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>10 1 0.1</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 484 894 984 対照群 2529 2593 2632</p> <p>調整ハザード比 0.65 0.50 0.40 (95% CI) (0.16-2.72) (0.20-1.30) (0.16-1.04)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>10 1 0.1</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 0 0 0 対照群 0 0 0</p> <p>調整ハザード比 算出不可 算出不可 算出不可 (95% CI)</p>
発現率	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>50 40 30 20 10 0</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746</p> <p>発現率 曝露群 48.83 28.86 23.04 対照群 47.92 48.71 47.96</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>20 15 10 5 0</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 484 894 984 対照群 2529 2593 2632</p> <p>発現率 曝露群 12.42 6.66 5.08 対照群 13.94 13.80 13.59</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>10 8 6 4 2 0</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 0 0 0 対照群 0 0 0</p> <p>発現率 曝露群 0 0 0 対照群 0 0 0</p>

アウトカム：ナトリウム低下

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746</p> <p>調整ハザード比 0.13 0.16 0.15 (95% CI) (0.09-0.21) (0.12-0.20) (0.12-0.20)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 476 874 963 対照群 1939 1988 2011</p> <p>調整ハザード比 0.27 0.24 0.24 (95% CI) (0.13-0.57) (0.15-0.36) (0.17-0.36)</p>	<p>性・年齢調整 ハザード比</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 468 861 947 対照群 1750 1796 1819</p> <p>調整ハザード比 0.25 0.22 0.23 (95% CI) (0.12-0.54) (0.14-0.34) (0.16-0.34)</p>
発現率	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746</p> <p>発現率 曝露群 130.53 72.77 63.75 対照群 503.97 511.61 512.69</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 476 874 963 対照群 1939 1988 2011</p> <p>発現率 曝露群 44.44 31.59 31.52 対照群 138.92 139.50 137.93</p>	<p>発現率 (/1000人月)</p> <p>● 曝露群 □ 対照群</p> <p>解析1回目 解析2回目 解析3回目</p> <p>患者数 曝露群 468 861 947 対照群 1750 1796 1819</p> <p>発現率 曝露群 44.85 31.91 31.93 対照群 154.16 154.37 152.46</p>

MID-NET®を用いた調査結果の概要
(2023年6月時点報告)

2023年6月28日

調査・研究の名称	MID-NET®を用いたエンシトレルビル フマル酸による臨床検査値異常のリスク評価 (シグナル検出) ①
調査対象品目	エンシトレルビル フマル酸 (以下、「エンシトレルビル」)
調査目的	<p>エンシトレルビル処方後の臨床検査値異常の発現頻度をモルヌピラビル*1 処方後の臨床検査値異常の発現頻度と比較する。</p> <p>*1 本調査で対象とする臨床検査値異常に関するモルヌピラビルのリスクは明らかではないものの、2023年6月15日時点でモルヌピラビルの注意事項等情報において本調査で対象とする臨床検査値異常に関連する情報は記載されていない。</p>
データソース	<p>MID-NET®</p> <p>(データ期間：2016年1月1日～2023年5月10日)</p>
調査方法の概略	<p>■ 調査対象集団</p> <p><全体集団></p> <p>データ期間中に曝露医薬品 (エンシトレルビル) 又は対照医薬品 (モルヌピラビル) が処方された患者 (ただし、初回処方日にエンシトレルビル又はモルヌピラビルの両方が処方された患者は除く) を全体集団とした*2。初回処方日に処方された医薬品の種類に応じて、曝露群 (エンシトレルビル群) と対照群 (モルヌピラビル群) に分類した。</p> <p>*2 ベースライン検査値に関する条件がないため、ベースライン検査値においてアウトカムに該当する臨床検査値異常が既に認められている患者も含まれる。</p> <p><サブグループ1></p> <p>全体集団のうち、アウトカムに関連するベースライン検査値が基準範囲又は欠測の患者をサブグループ1とした。</p> <p><サブグループ2></p> <p>全体集団のうち、アウトカムに関連するベースライン検査値が基準範囲内の患者をサブグループ2とした。</p> <p>■ アウトカム</p> <p>肝機能、腎機能、血液及びその他の4系統に分類した各種臨床検査値異常</p> <p>■ 追跡期間</p> <p>追跡開始日：初回処方日</p>

	<p>追跡終了日：次のうち最も早い日</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 処方継続期間^{*3}の終了日 ・ アウトカムの発現日 ・ 他群に属する医薬品の処方日 ・ データ期間中の最後の診療記録日 <p>*3 1つの処方期間（処方日+処方日数）とその後の処方日までの間隔が30日以内であれば、処方 は継続しているとみなした。また、最終の処方期間に、さらに30日を加えた日を、処方継続期 間の終了日とした。</p> <p>■ 解析項目</p> <p>全体集団、サブグループ1及びサブグループ2を対象に、以下の指標を算出した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 曝露群及び対照群における発現率 ・ 対照群に対する曝露群の性・年齢調整ハザード比 <p>上記の解析を、以下のとおりデータ期間を拡大しながら繰り返し実施しており、本概 要では3回目までの結果を含めている。なお、MID-NET[®]の利活用期間の範囲内で更 にデータ期間を拡大した解析を実施する予定である。</p> <p><データ期間></p> <p>1回目：2016年1月1日～2023年1月31日</p> <p>2回目：2016年1月1日～2023年2月28日</p> <p>3回目：2016年1月1日～2023年5月10日</p>
調査結果の概略	<p>■ 対象集団</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ データ期間（2016年1月1日～2023年5月10日）中にエンシトレルビル が処方された患者は12人であり、モルヌピラビルが処方された患者は2,239 人であった。 <p>■ アウトカムの発現リスク</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 各群のアウトカム発現率は別紙のとおり。エンシトレルビルが処方された すべての患者において、いずれのアウトカムの発現も認められなかった。 ・ なお、アウトカムを発現した患者が0人であったため、対照群に対する曝露 群の性・年齢調整ハザード比は算出できなかった。 <p>■ 結果を踏まえた考察</p> <p>エンシトレルビル処方患者において、安全性シグナルは認められなかった。なお、本 結果はモニタリング継続中の一時点の結果であり、本剤の安全性について引き続き 検討が必要である。</p>
調査の留意事項	<ul style="list-style-type: none"> ・ 本調査は、医薬品と関連する可能性がある事象（シグナル）を速やかに把握する 目的で実施しており、患者背景を厳密に調整しておらず、探索的な調査であるた め、シグナルが認められたことは、直ちにそれが医薬品の副作用であることを示 すものではなく、また、シグナルが認められなかったことが医薬品の安全性を示

	<p>すものでもない。</p> <ul style="list-style-type: none">• 本調査におけるアウトカムの発現率は、シグナルの有無を判定するための指標の一つであり、調査対象となった集団の特徴（性別、年齢、合併症、併用薬等）による影響を受けるとともに、本邦における新型コロナウイルス感染症の流行状況及び流行株等によっても集団の特徴は変化し得る。したがって、本調査におけるアウトカムの発現率は、本調査の対象集団とは異なる集団も含めた一般的な集団での発現率を必ずしも示すものではなく、曝露群又は対照群の一方の発現率のみから医薬品と有害事象の関連を検討することは困難である。
--	---

表 1. エンシトレルビル群におけるアウトカムの発現率一覧（データ期間：2016年1月1日～2023年5月10日）

アウトカム	アウトカム発現率（/1,000人月）		
	全体集団	ベースライン検査値が 基準範囲内又は欠測の集団 （サブグループ 1）	ベースライン検査値が 基準範囲内の集団 （サブグループ 2）
肝機能	N=12	N=12	N<10
AST 増加（CTCAE Grade 2 以上）	0	0	0
AST 増加（CTCAE Grade 3 以上）	0	0	0
ALT 増加（CTCAE Grade 2 以上）	0	0	0
ALT 増加（CTCAE Grade 3 以上）	0	0	0
ALP 増加（CTCAE Grade 2 以上）	0	0	0
ALP 増加（CTCAE Grade 3 以上）	0	0	0
T-Bil 増加（CTCAE Grade 2 以上）	0	0	0
T-Bil 増加（CTCAE Grade 3 以上）	0	0	0
AST 又は ALT 増加及び T-Bil 増加（Hy's Law の定義参考）	0	0	0
AST 及び ALT 増加（CTCAE Grade 2 以上）	0	0	0
AST 及び ALT 増加（CTCAE Grade 3 以上）	0	0	0
ALP、T-Bil 及び γ -GTP 増加（CTCAE Grade 2 以上）	0	0	0
ALP、T-Bil 及び γ -GTP 増加（CTCAE Grade 3 以上）	0	0	0
腎機能	N=12	N=12	N<10
eGFR 低下（60 未満）	0	0	0
eGFR 低下（30 未満）	0	0	0
SCr 上昇（KDIGO 診療ガイドライン 急性腎障害病期 1 参考）	0	0	0
SCr 上昇（KDIGO 診療ガイドライン 急性腎障害病期 3 参考）	0	0	0

血液（白血球関連）	N=12	N=12	N<10
白血球減少（CTCAE Grade 2 以上）	0	0	0
白血球減少（CTCAE Grade 3 以上）	0	0	0
好中球減少（CTCAE Grade 2 以上）	0	0	0
好中球減少（CTCAE Grade 3 以上）	0	0	0
好中球減少（CTCAE Grade 4）	0	0	0
好酸球増加	0	0	0
リンパ球減少（CTCAE Grade 2 以上）	0	0	0
リンパ球減少（CTCAE Grade 3 以上）	0	0	0
血液（ヘモグロビン）	N=12	N=12	N<10
ヘモグロビン低下（CTCAE Grade2 以上）	0	0	0
ヘモグロビン低下（CTCAE Grade3 以上）	0	0	0
血液（血小板）	N=12	N=12	N<10
血小板数減少（CTCAE Grade 2 以上）	0	0	0
血小板数減少（CTCAE Grade 3 以上）	0	0	0
その他（間質性肺炎バイオマーカー）	N=12	N=12	N=0
SP-A 上昇	0	0	-
SP-D 上昇	0	0	-
KL-6 上昇	0	0	-
SP-A、SP-D 又は KL-6 上昇	0	0	-
その他（ナトリウム）	N=12	N=12	N<10
ナトリウム低下	0	0	0

* MID-NET®の公表基準に基づき 10 例未満の集計値が特定できないようにマスクしている。

N: 患者数

表 2. モルヌピラビル群におけるアウトカムの発現率一覧（データ期間：2016年1月1日～2023年5月10日）

アウトカム	アウトカム発現率（/1,000人月）		
	全体集団	ベースライン検査値が 基準範囲内又は欠測の集団 （サブグループ 1）	ベースライン検査値が 基準範囲内の集団 （サブグループ 2）
肝機能	N=2,239	N=1,707	N=1,015
AST 増加（CTCAE Grade 2 以上）	48.74	16.33	20.80
AST 増加（CTCAE Grade 3 以上）	24.86	7.73	9.78
ALT 増加（CTCAE Grade 2 以上）	38.54	13.19	15.28
ALT 増加（CTCAE Grade 3 以上）	17.85	4.63	5.42
ALP 増加（CTCAE Grade 2 以上）	17.90	10.09	14.21
ALP 増加（CTCAE Grade 3 以上）	4.00	1.54	2.17
T-Bil 増加（CTCAE Grade 2 以上）	17.34	2.31	2.17
T-Bil 増加（CTCAE Grade 3 以上）	6.87	0.77	0
AST 又は ALT 増加及び T-Bil 増加（Hy's Law の定義参考）	7.44	1.54	1.08
AST 及び ALT 増加（CTCAE Grade 2 以上）	26.70	9.30	10.90
AST 及び ALT 増加（CTCAE Grade 3 以上）	12.05	2.31	2.17
ALP、T-Bil 及び γ -GTP 増加（CTCAE Grade 2 以上）	5.15	0.77	1.08
ALP、T-Bil 及び γ -GTP 増加（CTCAE Grade 3 以上）	1.14	0	0
腎機能	N=2,239	N=1,355	N=722
eGFR 低下（60 未満）	796.69	122.54	134.59
eGFR 低下（30 未満）	249.63	14.43	9.07
SCr 上昇（KDIGO 診療ガイドライン 急性腎障害病期 1 参考）	155.95	50.47	47.81
SCr 上昇（KDIGO 診療ガイドライン 急性腎障害病期 3 参考）	132.44	11.31	7.55

血液（白血球関連）	N=2,239	N=1,385	N=475
白血球減少（CTCAE Grade 2 以上）	91.03	23.14	47.73
白血球減少（CTCAE Grade 3 以上）	23.17	1.99	4.65
好中球減少（CTCAE Grade 2 以上）	86.21	29.29	65.13
好中球減少（CTCAE Grade 3 以上）	30.24	10.98	25.88
好中球減少（CTCAE Grade 4）	4.58	0.99	2.32
好酸球増加	19.54	6.97	14.01
リンパ球減少（CTCAE Grade 2 以上）	379.89	64.21	112.58
リンパ球減少（CTCAE Grade 3 以上）	132.97	22.14	35.63
血液（ヘモグロビン）	N=2,239	N=1,287	N=649
ヘモグロビン低下（CTCAE Grade2 以上）	281.50	41.58	48.92
ヘモグロビン低下（CTCAE Grade3 以上）	71.39	6.79	5.30
血液（血小板）	N=2,239	N=1,729	N=914
血小板数減少（CTCAE Grade 2 以上）	52.96	13.71	18.34
血小板数減少（CTCAE Grade 3 以上）	26.02	6.84	9.74
その他（間質性肺炎バイオマーカー）	N=2,239	N=2,166	N=25
SP-A 上昇	10.33	1.18	0
SP-D 上昇	9.17	3.56	0
KL-6 上昇	33.27	8.33	0
SP-A、SP-D 又は KL-6 上昇	44.07	11.92	0
その他（ナトリウム）	N=2,239	N=1,978	N=1,322
ナトリウム低下	249.26	121.41	148.91

* MID-NET®の公表基準に基づき 10 例未満の集計値が特定できないようにマスクしている。

N: 患者数

MID-NET®を用いた調査結果の概要
(2023年6月時点報告)

2023年6月28日

調査・研究の名称	MID-NET®を用いたエンシトレルビル フマル酸による臨床検査値異常のリスク評価 (シグナル検出) ②		
調査対象品目	エンシトレルビル フマル酸 (以下、「エンシトレルビル」)		
調査目的	エンシトレルビル処方後の臨床検査値異常の発現頻度をオセルタミビルリン酸塩*1 (以下、「オセルタミビル」) 処方後の臨床検査値異常の発現頻度と比較する。 *1 オセルタミビルの注意事項等情報において本調査で対象とする臨床検査値異常 (アウトカム) に関連する副作用は 2023年6月15日時点で下表のとおり注意喚起されている。		
	アウトカムの系統	アウトカムに関連する重大な副作用の注意喚起	アウトカムに関連するその他の副作用の注意喚起
	肝機能	劇症肝炎、肝機能障害、黄疸	AST 増加、ALT 増加、AL-P 増加、 γ -GTP 増加
	腎機能	急性腎障害	蛋白尿
	血液	白血球減少、血小板減少	好酸球数増加
	その他	(アウトカムに関連する記載なし)	(アウトカムに関連する記載なし)
データソース	MID-NET® (データ期間：2016年1月1日～2023年5月10日)		
調査方法の概略	<p>■ 調査対象集団</p> <p><全体集団></p> <p>データ期間中に曝露医薬品 (エンシトレルビル) 又は対照医薬品 (オセルタミビル) が処方された患者 (ただし、初回処方日にエンシトレルビル又はオセルタミビルの両方が処方された患者は除く) を全体集団とした*2。初回処方日に処方された医薬品の種類に応じて、曝露群 (エンシトレルビル群) と対照群 (オセルタミビル群) に分類した。</p> <p>*2 ベースライン検査値に関する条件がないため、ベースライン検査値においてアウトカムに該当する臨床検査値異常が既に認められている患者も含まれる。</p> <p><サブグループ 1></p> <p>全体集団のうち、アウトカムに関連するベースライン検査値が基準範囲又は欠測の患者をサブグループ 1 とした。</p> <p><サブグループ 2></p> <p>全体集団のうち、アウトカムに関連するベースライン検査値が基準範囲内の患者をサブグループ 2 とした。</p>		

	<p>■ アウトカム 肝機能、腎機能、血液及びその他の4系統に分類した各種臨床検査値異常</p> <p>■ 追跡期間 追跡開始日：初回処方日 追跡終了日：次のうち最も早い日</p> <ul style="list-style-type: none"> ・処方継続期間*4の終了日 ・アウトカムの発現日 ・他群に属する医薬品の処方日 ・データ期間中の最後の診療記録日 <p>*3 1つの処方期間（処方日+処方日数）とその後の処方日までの間隔が30日以内であれば、処方 は継続しているとみなした。また、最終の処方期間に、さらに30日を加えた日を、処方継続期 間の終了日とした。</p> <p>■ 解析項目 全体集団、サブグループ1及びサブグループ2を対象に、以下の指標を算出した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・曝露群及び対照群における発現率 ・対照群に対する曝露群の性・年齢調整ハザード比 <p>上記の解析を、以下のとおりデータ期間を拡大しながら繰り返し実施しており、本概 要では3回目までの結果を含めている。なお、MID-NET®の利活用期間の範囲内で更 にデータ期間を拡大した解析を実施する予定である。</p> <p><データ期間></p> <p>1回目：2016年1月1日～2023年1月31日 2回目：2016年1月1日～2023年2月28日 3回目：2016年1月1日～2023年5月10日</p>
調査結果の概略	<p>■ 対象集団</p> <ul style="list-style-type: none"> ・データ期間(2016年1月1日～2023年5月10日)中にエンシトレルビル が処方された患者は11人であり、オセルタミビルが処方された患者は 58,116人であった。 <p>■ アウトカムの発現リスク</p> <ul style="list-style-type: none"> ・各群のアウトカム発現率は別紙のとおり。エンシトレルビルが処方された すべての患者において、いずれのアウトカムの発現も認められなかった。 ・なお、アウトカムを発現した患者が0人であったため、対照群に対する曝露 群の性・年齢調整ハザード比は算出できなかった。 <p>■ 結果を踏まえた考察 エンシトレルビル処方患者において、安全性シグナルは認められなかった。なお、本 結果は、モニタリング経過中の一時点の結果であり、本剤の安全性について引き続き</p>

	検討が必要である。
調査の留意事項	<ul style="list-style-type: none"> • 本調査は、医薬品と関連する可能性がある事象（シグナル）を速やかに把握する目的で実施しており、患者背景を厳密に調整しておらず、探索的な調査であるため、シグナルが認められたことは、直ちにそれが医薬品の副作用であることを示すものではなく、また、シグナルが認められなかったことが医薬品の安全性を示すものでもない。 • 本調査におけるアウトカムの発現率は、シグナルの有無を判定するための指標の一つであり、調査対象となった集団の特徴（性別、年齢、合併症、併用薬等）による影響を受けるとともに、本邦における新型コロナウイルス感染症の流行状況及び流行株等によっても集団の特徴は変化し得る。したがって、本調査におけるアウトカムの発現率は、本調査の対象集団とは異なる集団も含めた一般的な集団での発現率を必ずしも示すものではなく、曝露群又は対照群の一方の発現率のみから医薬品と有害事象の関連を検討することは困難である。

表 1. エンシトレルビル群におけるアウトカムの発現率一覧（データ期間：2016年1月1日～2023年5月10日）

アウトカム	アウトカム発現率（/1,000人月）		
	全体集団	ベースライン検査値が 基準範囲内又は欠測の集団 （サブグループ 1）	ベースライン検査値が 基準範囲内の集団 （サブグループ 2）
肝機能	N=11	N=11	N<10
AST 増加（CTCAE Grade 2 以上）	0	0	0
AST 増加（CTCAE Grade 3 以上）	0	0	0
ALT 増加（CTCAE Grade 2 以上）	0	0	0
ALT 増加（CTCAE Grade 3 以上）	0	0	0
ALP 増加（CTCAE Grade 2 以上）	0	0	0
ALP 増加（CTCAE Grade 3 以上）	0	0	0
T-Bil 増加（CTCAE Grade 2 以上）	0	0	0
T-Bil 増加（CTCAE Grade 3 以上）	0	0	0
AST 又は ALT 増加及び T-Bil 増加（Hy's Law の定義参考）	0	0	0
AST 及び ALT 増加（CTCAE Grade 2 以上）	0	0	0
AST 及び ALT 増加（CTCAE Grade 3 以上）	0	0	0
ALP、T-Bil 及び γ -GTP 増加（CTCAE Grade 2 以上）	0	0	0
ALP、T-Bil 及び γ -GTP 増加（CTCAE Grade 3 以上）	0	0	0
腎機能	N=11	N=11	N<10
eGFR 低下（60 未満）	0	0	0
eGFR 低下（30 未満）	0	0	0
SCr 上昇（KDIGO 診療ガイドライン 急性腎障害病期 1 参考）	0	0	0
SCr 上昇（KDIGO 診療ガイドライン 急性腎障害病期 3 参考）	0	0	0

血液（白血球関連）	N=11	N=11	N<10
白血球減少（CTCAE Grade 2 以上）	0	0	0
白血球減少（CTCAE Grade 3 以上）	0	0	0
好中球減少（CTCAE Grade 2 以上）	0	0	0
好中球減少（CTCAE Grade 3 以上）	0	0	0
好中球減少（CTCAE Grade 4）	0	0	0
好酸球増加	0	0	0
リンパ球減少（CTCAE Grade 2 以上）	0	0	0
リンパ球減少（CTCAE Grade 3 以上）	0	0	0
血液（ヘモグロビン）	N=11	N=11	N<10
ヘモグロビン低下（CTCAE Grade2 以上）	0	0	0
ヘモグロビン低下（CTCAE Grade3 以上）	0	0	0
血液（血小板）	N=11	N=11	N<10
血小板数減少（CTCAE Grade 2 以上）	0	0	0
血小板数減少（CTCAE Grade 3 以上）	0	0	0
その他（間質性肺炎バイオマーカー）	N=11	N=11	N<10
SP-A 上昇	0	0	-
SP-D 上昇	0	0	-
KL-6 上昇	0	0	-
SP-A、SP-D 又は KL-6 上昇	0	0	-
その他（ナトリウム）	N=11	N=11	N<10
ナトリウム低下	0	0	0

* MID-NET®の公表基準に基づき 10 例未満の集計値が特定できないようにマスクしている。

N: 患者数

表 2. オセルタミビル群におけるアウトカムの発現率一覧（データ期間：2016年1月1日～2023年5月10日）

アウトカム	アウトカム発現率（/1,000人月）		
	全体集団	ベースライン検査値が 基準範囲内又は欠測の集団 （サブグループ 1）	ベースライン検査値が 基準範囲内の集団 （サブグループ 2）
肝機能	N=58,116	N=52,338	N=8,983
AST 増加（CTCAE Grade 2 以上）	19.28	5.93	21.45
AST 増加（CTCAE Grade 3 以上）	9.37	2.81	9.96
ALT 増加（CTCAE Grade 2 以上）	17.87	5.05	17.72
ALT 増加（CTCAE Grade 3 以上）	8.77	2.62	9.12
ALP 増加（CTCAE Grade 2 以上）	15.02	5.37	15.29
ALP 増加（CTCAE Grade 3 以上）	2.37	0.63	2.30
T-Bil 増加（CTCAE Grade 2 以上）	6.63	1.14	3.87
T-Bil 増加（CTCAE Grade 3 以上）	2.10	0.41	1.57
AST 又は ALT 増加及び T-Bil 増加（Hy's Law の定義参考）	2.27	0.48	1.77
AST 及び ALT 増加（CTCAE Grade 2 以上）	11.76	3.30	11.77
AST 及び ALT 増加（CTCAE Grade 3 以上）	5.69	1.91	6.60
ALP、T-Bil 及び γ -GTP 増加（CTCAE Grade 2 以上）	1.55	0.17	0.73
ALP、T-Bil 及び γ -GTP 増加（CTCAE Grade 3 以上）	0.19	0.02	0.10
腎機能	N=58,116	N=52,923	N=10,313
eGFR 低下（60 未満）	121.70	22.18	71.59
eGFR 低下（30 未満）	38.39	1.92	5.27
SCr 上昇（KDIGO 診療ガイドライン 急性腎障害病期 1 参考）	33.19	10.84	33.91

SCr 上昇 (KDIGO 診療ガイドライン 急性腎障害病期 3 参考)	22.02	1.46	4.35
血液 (白血球関連)	N=58,116	N=49,481	N=5,985
白血球減少 (CTCAE Grade 2 以上)	27.29	5.84	23.67
白血球減少 (CTCAE Grade 3 以上)	12.03	1.72	8.84
好中球減少 (CTCAE Grade 2 以上)	25.95	7.22	31.40
好中球減少 (CTCAE Grade 3 以上)	13.96	2.90	12.91
好中球減少 (CTCAE Grade 4)	8.01	1.31	6.66
好酸球増加	10.38	2.51	11.81
リンパ球減少 (CTCAE Grade 2 以上)	90.37	14.99	65.94
リンパ球減少 (CTCAE Grade 3 以上)	42.58	5.35	23.99
血液 (ヘモグロビン)	N=58,116	N=49,099	N=7,678
ヘモグロビン低下 (CTCAE Grade2 以上)	79.60	6.61	22.51
ヘモグロビン低下 (CTCAE Grade3 以上)	23.99	1.70	5.85
血液 (血小板)	N=58,116	N=53,226	N=11,687
血小板数減少 (CTCAE Grade 2 以上)	18.52	4.21	13.50
血小板数減少 (CTCAE Grade 3 以上)	11.17	2.54	8.19
その他 (間質性肺炎バイオマーカー)	N=58,116	N=57,728	N=21
SP-A 上昇	0.91	0.34	38.72
SP-D 上昇	1.91	0.58	38.72
KL-6 上昇	4.63	0.96	38.72
SP-A、SP-D 又は KL-6 上昇	5.50	1.39	38.72
その他 (ナトリウム)	N=58,116	N=56,010	N=12,433
ナトリウム低下	63.22	29.05	91.88

* MID-NET®の公表基準に基づき 10 例未満の集計値が特定できないようにマスクしている。

N: 患者数